

# RHUMATOS

LA PRATIQUE QUOTIDIENNE EN RHUMATOLOGIE



## SPONDYLOARTHRITES NON-RADIOGRAPHIQUES

Particularités cliniques, évolutives et thérapeutiques

Pr Éric Toussirot

PRESCRIPTION



L'effet nocebo des biosimilaires : un obstacle ?

Pr Thierry Schaevebeke, Marc Scherlinger

GROSSESSE ET PR

Comment une femme  
choisit-elle son conjoint ?

Pr Thierry Schaevebeke

BILAN ET PERSPECTIVES

Point sur l'arthrose  
et le rhumatisme pédiatrique

Dr Augustin Latourte,  
Pr Valérie Devauchelle-Pensec

SPONDYLOARTHRITE AXIALE

Quelle solution après échec  
du 1<sup>er</sup> anti-TNF ?

Pr Hubert Marotte

Directeur de la publication : Dr Antoine Lolivier  
• Rédactrice : Gaëlle Monfort • Secrétaire de rédaction :  
Valérie Bansillon • Directrice des opérations : Gracia  
Bejjani • Assistante de production : Cécile Jeannin  
• Rédacteur graphiste : Élodie Lecomte • Directrice  
de clientèle/projets : Catherine Patary-Colsonet •  
Service abonnements : Claire Voncken • Impression :  
Imprimerie de Compiègne - 2, avenue Berthelot  
- ZAC de Mercières - BP 60524 - 60 205 Compiègne Cedex

► **RÉDACTEURS EN CHEF**

Dr Dominique Clerc (Paris) et  
Pr Thierry Schaefferbeke (Bordeaux).

► **COMITÉ DE LECTURE**

Dr Didier Alcaix (Le Havre), Pr Yannick Allanore (Paris),  
Dr Laure Artru (Le Mans), Dr Laurence Bellaïche (Paris),  
Dr Michel Bodin (Griselles), Pr Valérie Bousson (Paris),  
Dr Olivier Brocq (Monaco), Dr Agnès Chabot (Paris),  
Pr Gérard Chalès (Rennes), Pr Arnaud Constantin  
(Toulouse), Dr Philippe Dieudé (Paris), Dr Patrick Djian  
(Paris), Pr Hang-Korng Ea (Paris), Dr Olivier Fichet (Saint-  
Raphaël), Dr Gilles Hayem (Boulogne-Billancourt), Pr Éric  
Houvenagel (Lomme), Dr Frédéric Jacq (Paris), Dr Alain  
Karneff (Versailles), Pr Isabelle Koné-Paut (Le Kremlin-  
Bicêtre), Dr Frédéric Lavie (Le Kremlin-Bicêtre), Pr Thierry  
Lequerré (Rouen), Pr Frédéric Lioté (Paris), Dr Bernard  
Maillet (Moulins), Pr Yves Maugars (Nantes), Pr Bernard  
Mazières (Toulouse), Dr Henri Nataf (Mantes-la-Jolie),  
Pr Souhaïbou Ndongo (Dakar), Dr Édouard Pertuiset  
(Pontoise), Dr Éric Roulot (Paris), Dr Didier Rousseau  
(Paris), Dr Philippe Thelen (Paris), Dr Philippe  
Thomas (Metz), Dr Anne Tournadre (Clermont-Ferrand),  
Dr Jean-Marc Ziza (Paris).

► **COMITÉ SCIENTIFIQUE**

Pr Bernard Bannwarth (Bordeaux), Pr Thomas Bardin  
(Paris), Dr Karine Briot (Paris), Pr Alain Cantagrel  
(Toulouse), Pr Bernard Cortet (Lille), Pr Valérie  
Devauchelle-Pensec (Brest), Dr Henri Dorfmann  
(Paris), Pr Jean-Denis Laredo (Paris), Pr Frédéric  
Lioté (Paris), Dr Catherine Marty (Garches), Pr Bernard  
Mazière (Toulouse), Pr Thao Pham (Marseille), Pr Pierre  
Quartier (Paris), Pr Anne Redondo (Clichy), Dr Jacques  
Rodineau (Paris), Pr Christian Roux (Paris), Pr Alain  
Saraux (Brest), Pr Richard Trèves (Limoges), Pr Daniel  
Wendling (Besançon), Pr Pierre Youinou (Brest).

Rhumatos est une publication

©Expressions Santé SAS

2, rue de la Roquette, Passage du Cheval Blanc,

Cour de Mai - 75011 Paris

Tél. : 01 49 29 29 29

E-mail : rhumatos@expressiongroupe.fr

RCS Paris B 394 829 543

N° de Commission paritaire : 1121 T 85687

ISSN : 1771-0081

Mensuel : 10 numéros par an

Abonnement au prix de 85 € par an

Les articles de *Rhumatos* sont publiés sous la responsabilité  
de leurs auteurs. Toute reproduction, même partielle, sans  
le consentement de l'auteur et de la revue, est illicite et  
constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425  
et suivants du code pénal.

L'équipe de rédacteurs scientifiques intégrée à  
la rédaction et la validation systématique par les  
auteurs et le rédacteur en chef garantissent la  
qualité des articles de la revue *Rhumatos*.

*Rhumatos* répond aux critères d'exigence de la  
presse :

- Distinction des espaces publicitaires et des  
publiédactionnels par rapport aux articles  
scientifiques.

- Déclaration des liens d'intérêts demandée aux  
auteurs.

- Membre du SPEPS (Syndicat de la presse et de  
l'édition des professionnels de santé).

- Accréditation par la CPPAP (Commission  
paritaire des publications et de la presse).

**N°1 EN AUDIENCE\* (HÔPITAL + VILLE)**  
\*Étude 2015 IPSOS-CESSIM (Centre d'études sur les supports de l'information médicale)

— **LE POINT SUR..... P. 36**

L'effet nocebo des biosimilaires

Un obstacle à la prescription ?

Pr Thierry Schaefferbeke, Marc Scherlinger (Bordeaux)

— **THERAPEUTIQUE..... P. 39**

Échec du 1<sup>er</sup> anti-TNF dans la spondyloarthrite axiale

Quelle est la meilleure solution ?

Pr Hubert Marotte (Saint-Etienne)

**DOSSIER (P. 42)**

**SPONDYLOARTHRITES  
NON-RADIOGRAPHIQUES**

Particularités cliniques,  
évolutives et thérapeutiques

Pr Éric Toussiot (Besançon)

— **BILAN ET PERSPECTIVES**

Que retenir de 2017 et qu'attendre de 2018 ?

> Arthrose

De nouvelles cibles thérapeutiques à confirmer ..... P. 54

Dr Augustin Latourte (Paris)

> Rhumatisme pédiatrique

Uvéites dans l'AJI, Ehlers Danlos, etc. .... P. 56

Pr Valérie Devauchelle-Pensec (Brest)

— **SOCIÉTÉ..... P. 63**

Comment une femme choisit-elle son conjoint ?

Et quelles conséquences sur l'activité de la PR

au cours de la grossesse ?

Pr Thierry Schaefferbeke (Bordeaux)

— **AGENDA DES CONGRÈS 2018..... P. 34**

— **BULLETIN D'ABONNEMENT..... P. 55**

— **RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE..... P. 62**



Retrouvez-nous sur  
[www.rhumatos.fr](http://www.rhumatos.fr)  
Consultez la bibliothèque  
numérique

## 9<sup>e</sup> EUROPEAN CRYSTAL NETWORK WORKSHOP

- 1-2 mars, Paris  
[www.european-crystal-network.com](http://www.european-crystal-network.com)

## 18<sup>e</sup> JOURNÉE NATIONALE PATHOLOGIE DE L'ÉPAULE

- 10 mars, Lyon  
[oseus.com/congres-colloques.php](http://oseus.com/congres-colloques.php)

## 63<sup>e</sup> SEMAINE DE RHUMATOLOGIE D'AIX-LES-BAINS

- 21-23 mars, Aix-les-Bains  
[www.semaine-rhumatologie.org](http://www.semaine-rhumatologie.org)

## WCO-IOF-ESCEO 2018 (WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL DISEASES)

- 19-22 avril, Krakow, Pologne  
[www.wco-iof-esceo.org](http://www.wco-iof-esceo.org)

## 63<sup>es</sup> JOURNÉES ANNUELLES DU CENTRE VIGGO PETERSEN

- 5-6 avril, Paris  
[www.viggopetersen.fr](http://www.viggopetersen.fr)

## OARSI 2018 (OSTEOARTHRITIS RESEARCH SOCIETY INTERNATIONAL)

- 26-29 avril, Liverpool, Grande-Bretagne  
[www.oarsi.org](http://www.oarsi.org)

## JOURNÉES NATIONALES DE RHUMATOLOGIE

- 26-28 avril, Bordeaux  
[congres.larhumatologie.fr](http://congres.larhumatologie.fr)

## 71<sup>e</sup> EULAR (EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM)

- 13-16 juin, Amsterdam, Pays-Bas  
[www.congress.eular.org](http://www.congress.eular.org)

## 45<sup>es</sup> JOURNÉES THÉMATIQUES SIMS (SOCIÉTÉ D'IMAGERIE MUSCULO-SQUELETTIQUE)

- 22-23 juin, Issy-les-Moulineaux

## ASBMR 2018 (AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH)

- 9-12 septembre, Denver, États-Unis  
[www.asbmr.org](http://www.asbmr.org)

## ACR/ARHP 2018 (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGY HEALTH PROFESSIONALS)

- 19-24 octobre, Chicago, États-Unis  
[www.acr.org](http://www.acr.org)

## 31<sup>e</sup> CONGRÈS FRANÇAIS DE LA SFR (SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE)

- 9-11 décembre, Paris  
[congres.larhumatologie.fr](http://congres.larhumatologie.fr)

Retrouvez les autres congrès de 2018, les programmes et informations sur [www.rhumatos.fr](http://www.rhumatos.fr), rubrique Agenda

# RENDEZ-VOUS SUR RHUMATOS.FR

- Feuilleter la **revue en ligne** (plus de 6 ans d'archives)
- Comptes rendus et agenda des **congrès** accessibles rapidement
- **Nouvelle bibliothèque numérique** avec les articles majeurs par spécialités
- Consultation et dépôt en ligne des **petites annonces**



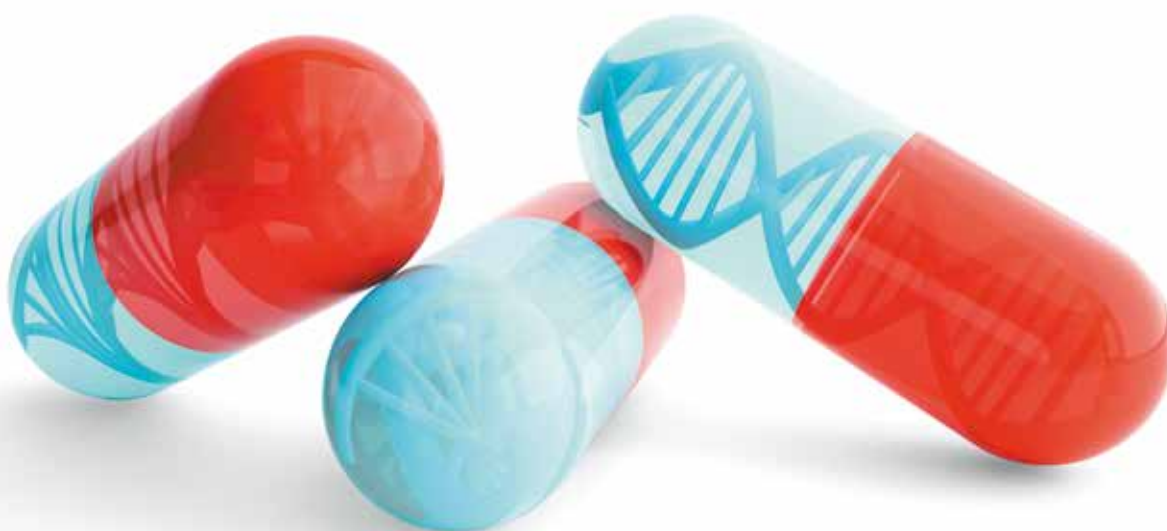
Intéressé par un sujet ou une pathologie spécifique ?  
Abonnez-vous et recevez un mail dès qu'une publication vous concerne !

# L'EFFET NOCEBO DES BIOSIMILAIRES

Un obstacle à la prescription ?



Pr Thierry Schaefferbeke, Marc Scherlinger\*



© onurdongel - iStock.

La prescription d'un biosimilaire se heurte à de multiples obstacles. Pour le rhumatologue, elle impose de faire un choix guidé par une motivation non médicale, mais économique, facilement envisageable pour une primo-prescription, mais plus délicat lors d'un renouvellement. Elle impose également une longue explication à fournir au patient, sans la moindre compensation à l'heure actuelle, si ce n'est le sentiment d'agir pour le bien commun en réalisant une moindre dépense pour l'Assurance maladie. Pour le patient, elle signifie d'accepter de prendre en considération une donnée économique, alors qu'il est largement admis dans la population française que la santé n'a pas de prix. Par ailleurs, nos malades ne comprennent pas bien ce que recouvre le terme de "biosimi-

laire" (c'est-à-dire : même pas pareil...), et qu'ils ont tous en tête l'image catastrophique qu'ont les médicaments génériques en France, accentuée par l'affaire du Lévothyrox®.

Plus dures encore, toutes les études évaluant la substitution d'un biomédicament original par un biosimilaire montrent qu'un nombre significatif de patients se plaint d'un sentiment d'efficacité moindre du biosimilaire après substitution (*switch*) du biomédicament original par le biosimilaire, quand bien même aucun signe objectif (gonflement articulaire, augmentation de l'inflammation biologique ou score d'activité de la maladie) ne montre de façon objective d'aggravation de la maladie. Cette situation a conduit à parler d'effet nocebo des biosimilaires [1].

\*Département de rhumatologie, centre de référence maladies auto-immunes rares, FHU ACRONIM, CHU de Bordeaux

## QU'EST-CE QUE L'EFFET NOCEBO ?

L'effet nocebo est le parallèle négatif de l'effet placebo. Du latin *je nuirai*, il traduit le fait que certains patients consommant des produits inertes qu'ils pensaient être des médicaments actifs ressentent des effets indésirables. **L'effet nocebo est donc la traduction subjective de la conviction par le patient qu'une substance ou qu'une pratique médicale peut lui être nuisible.** Cet effet est particulièrement observable au cours des essais cliniques, où des patients développent des effets secondaires parfaitement objectifs (éruption, maux de tête...) à l'administration du placebo d'une substance "active" censée pouvoir être responsable d'effets secondaires.

## QUEL A ÉTÉ L'IMPACT DE L'EFFET NOCEBO DANS LES ÉTUDES ÉVALUANT LA SUBSTITUTION D'UN BIOMÉDICAMENT ORIGINAL PAR UN BIOSIMILAIRE ?

Cet effet a été observé dans toutes les études explorant l'acceptabilité de l'interchangeabilité par les patients [2-4]. Environ 10 % des patients à qui l'on propose de changer leur traitement pour un biosimilaire refusent ce changement. Puis **environ 15 % des patients qui ont initialement accepté le passage au**

**biosimilaire se plaignent de sensations subjectives de moindre efficacité** et demandent à revenir au bioréférent, manifestations subjectives qui témoignent de cet effet nocebo du biosimilaire.

## QUELS SONT LES DÉTERMINANTS DE L'EFFET NOCEBO DES BIOSIMILAIRES ?

Dans une étude (non encore publiée) menée dans notre service, nous avons observé que l'ensemble des patients refusant de passer d'un biomédicament original à son biosimilaire avait une opinion très négative des génériques. Puis 11 % des patients ayant initialement accepté la substitution demandaient à revenir au produit original parce qu'ils avaient reçu une information négative sur le biosimilaire après la prescription, le plus souvent de leur pharmacien... **L'information des patients et la conviction partagée d'une efficacité strictement comparable des biomédicaments originaux et de leur biosimilaire par l'ensemble des professionnels de santé sont donc cruciales** pour obtenir l'adhésion des patients.

## QUELS SONT LES ENJEUX FINANCIERS DES BIOSIMILAIRES ?

La prescription d'un biosimilaire n'est pas un acte anodin. Elle exige du prescripteur un effort

d'explication claire et une personnalisation du discours à la psychologie du patient. Cet effort nécessite un véritable engagement du prescripteur et donc une parfaite perception des enjeux. Si l'on considère que la prescription du biosimilaire d'un anti-TNF représente une économie de 20 % du prix de la molécule originale, 70 % de prescription d'un biosimilaire (objectif qui tient compte du refus initial de 10 % des patients, d'un effet nocebo chez 10 % des patients ayant initialement accepté la substitution et de 10 % d'échappement annuel au traitement), représenterait une économie de 100 millions d'euros par an pour l'infliximab et l'étaanercept [5]. Dans moins d'un an, les premiers biosimilaires de l'adalimumab seront commercialisés en France, l'enjeu financier de la substitution deviendra alors absolument majeur ! **Les rhumatologues doivent impérativement s'emparer de ce sujet capital** pour éviter que l'interchangeabilité leur soit imposée et pour apparaître comme des interlocuteurs responsables à l'heure où le déremboursement de certains de leurs traitements pose d'indiscutables problèmes. ■

✱ Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## MOTS-CLÉS

Biosimilaire, Effet nocebo, Effet placebo



## Bibliographie

1. Rezk MF, Pieper B. Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. *Rheumatol Ther* 2017 ; 4 : 209-18.
2. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther* 2015 ; 15 : 1 677-83.
3. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL et al. Subjective Complaints as the Main Reason for Biosimilar Discontinuation

- After Open-Label Transition From Reference Infliximab to Biosimilar Infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2018 ; 70 : 60-8.
4. Scherlinger M, Germain V, Labadie C et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. *Joint Bone Spine* 2017. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.10.003.
5. Scherlinger M, Schaeverbeke T. «Seeing the glass either half full or half empty»: Response to: "Switching from bio-originators to biosimilar. Is it premature to recommend this procedure?" by Cantini and Benucci. *Ann Rheum Dis* 2018 (ahead of print).



# ÉCHEC DU 1<sup>er</sup> ANTI-TNF DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE

Quelle est la meilleure solution ?



Pr Hubert Marotte\*

La spondyloarthrite axiale (axSpA) est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une arthrite inflammatoire et une enthésite touchant la colonne vertébrale. La prévalence de la SpA axiale est d'environ 0,17 % de la population française (1). L'hétérogénéité de sa prévalence rapportée dans le monde explique l'importance des facteurs environnementaux et génétiques dans cette maladie avec notamment l'haplotype HLA B27, qui est le facteur génétique le plus

important. Il existe des caractéristiques cliniques caractéristiques de l'axSpA (2) : douleurs rachidiennes et fessalgies inflammatoires dues à l'inflammation des sacro-iliaques et à des enthésites. L'enthèse est une région anatomique à la jonction du tendon à l'os siège d'une inflammation (3). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont la pierre angulaire du traitement, mais ne contrôlent pas suffisamment l'inflammation chez tous les patients.

## IMPLICATION CYTOKINIQUE DANS L'AXSPA

Une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'axSpA a mis en avant deux familles de cytokines et a permis le développement de biomédicaments ou bDMARDs (*biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*).

### ■ LE TNF

La première cible identifiée a été le facteur de nécrose tumorale (TNF). Son ARN messager était fortement exprimé dans les articulations sacro-iliaques des patients ayant une axSpA radiographique (4). Ainsi, les compagnies pharmaceutiques ont testé l'efficacité de leurs inhibiteurs du TNF déjà utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde. L'éta-

nercept, la protéine de fusion couplant le récepteur soluble p75 à un fragment Fc d'une IgG1 Fc, et les anticorps monoclonaux (adalimumab, infliximab et golimumab) ou le certolizumab, qui est une protéine de fusion d'un fragment Fab d'un anticorps pégylé, ont tous démontré leur efficacité contre placebo dans une étude randomisée en double aveugle (5-9). Dans les études cliniques, la réponse a été évaluée par le score ASAS avec ASAS20 et 40, ce qui signifie environ 20 et 40 % d'amélioration. En gros, le taux de réponse à l'ASAS20 était d'environ 60 %.

### ■ LA VOIE IL-23/17

Depuis 2010, la voie de l'IL-23/17 est suspectée de jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de l'axSpA. Ainsi, les compagnies pharmaceutiques ont développé des inhibiteurs spécifiques

pour cette voie depuis 2010 avec deux stratégies. Premièrement, la sous-unité commune p40 par IL-12 et IL-23 a été ciblée par l'ustékinumab, qui est un anticorps monoclonal entièrement humain. Malgré son action sur le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique (10, 11), son action sur la forme axiale de la maladie n'a pas été démontrée (essais cliniques NCT02437162).

La deuxième cible est l'IL-17 ciblée avec le sécukinumab, un anticorps entièrement humain. Dans l'étude randomisée en double aveugle versus placebo, une réponse ASAS20 à 16 semaines était de 61 % dans le groupe sécukinumab contre 28 % dans le groupe placebo (12). Le sécukinumab est disponible en France depuis août 2016. Un deuxième anti-IL-17, l'ixékizumab, a déjà

\*Inserm U1059, CHU de Saint-Etienne, CIC 1408

une AMM dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. L'étude dans la forme axiale est en cours (NCT02757352).

**Les dernières recommandations françaises** proposent l'utilisation de ces traitements biologiques en cas de maladie active (BASDAI  $\geq 4$  ou ASDAS  $\geq 2,1$ ) et de signes radiographiques ou d'une IRM des sacro-iliaques inflammatoires ou en présence d'une CRP élevée malgré la prise d'AINS. Une préférence pour les inhibiteurs des anti-TNF est recommandée compte tenu de leur ancienneté d'utilisation et de l'absence d'étude face-face. Cette dernière est en cours avec un critère de jugement radiographique (NCT03259074).

### RÉPONSE CLINIQUE DE CES BIOMÉDICAMENTS EN CAS D'UN ÉCHEC D'UN PREMIER ANTI-TNF

Comme un tiers des patients axSpA n'a pas une réponse suffisante

lors d'un premier anti-TNF, de nombreux patients reçoivent un deuxième biomédicament.

Les données du registre norvégien suggèrent une efficacité moindre chez les patients axSpA avec un second anti-TNF (réponse ASAS 20 à 52,5 % pour le premier anti-TNF *versus* 47,8 % pour le second anti-TNF à 3 mois) [13]. Dans l'essai de phase III testant l'efficacité du certolizumab, la réponse était identique que le patient ait été ou pas précédemment exposé à un anti-TNF [9]. Nous ne disposons que de données limitées sur l'efficacité du sécukinumab en cas d'échec de l'anti-TNF avec une tendance à une efficacité moindre de ce traitement en cas d'un traitement antérieur par anti-TNF (réponse ASAS20 à 68 *versus* 50 % à 16 semaines) [12].

### DILEMME CLINIQUE POUR LE RHUMATOLOGUE

Face à cette situation d'échec d'un premier inhibiteur du TNF, aucune

recommandation n'est faite par les différentes sociétés savantes (SFR, EULAR ou ACR).

En cas d'échec d'un premier inhibiteur du TNF, le rhumatologue applique le principe du « *Treat-to-Target* » (traitement à la cible) [14]. Cependant, aucune étude clinique ne permet de répondre à cette question.

Un PHRC national ROC SpA propose d'apporter une réponse à cette question en randomisant les patients ayant une axSpA en deux groupes : deuxième anti-TNF *versus* un anti-IL-17, le sécukinumab. En plus de l'efficacité sera évaluée la tolérance. Cette étude pragmatique offrira l'opportunité d'identifier la meilleure stratégie chez les patients axSpA en cas d'échec du premier anti-TNF. ■

✱ L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt.

### MOTS-CLÉS

Spondyloarthrite axiale, Anti-TNF, Échec



### Bibliographie

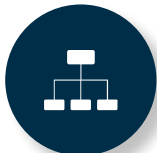
1. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 117-22.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 777-83.
3. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *The Lancet* 1998 ; 352 : 1137-40.
4. Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 499-505.
5. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 3230-6.
6. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2136-46.
7. Inman RD, Davis JC, Heijde DVD et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3402-12.
8. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 582-91.
9. Landewe R, Braun J, Deodhar A et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 39-47.
10. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *The Lancet* 2013 ; 382 : 780-9.
11. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 990-9.
12. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2534-48.
13. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 157-63.
14. Smolen JS, Braun J, Dougados M et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 6-16.



## RENDEZ-VOUS SUR **RHUMATOS.FR**



**Design plus épuré** pour une navigation simplifiée



Classement de tous les **articles par spécialités**



**Nouvelle bibliothèque numérique** avec les articles majeurs par spécialités



**Intéressé par un sujet ou une pathologie spécifique ?  
Abonnez-vous et recevez un mail dès qu'une publication  
vous concerne !**

***Également  
disponibles***

- Feuilletter la **revue en ligne** (plus de 6 ans d'archives)
- Comptes rendus et agenda des **congrès** accessibles rapidement
- Consultation et dépôt en ligne des **petites annonces**



# SPONDYLOARTHRITES NON-RADIOGRAPHIQUES

Particularités cliniques, évolutives et thérapeutiques



Pr Éric Toussiot\*

## Résumé

Les spondyloarthrites axiales non radiographiques (SpA Ax nRx) correspondent à un groupe d'affections inflammatoires chroniques rentrant dans le cadre des SpA Ax. Leur identification repose sur le système de critères de SpA Ax élaboré par l'ASAS en 2009. Il existe deux systèmes d'entrée avec un bras imagerie nécessitant une sacroiliite radiologique ou en IRM plus une manifestation de SpA ou le bras clinique nécessitant la positivité du HLA-B27 et au moins deux signes de SpA. Les SpA Ax nRx présentent les mêmes caractéristiques cliniques que la spondylarthrite ankylosante (SA) en termes d'activité inflammatoire, de retentissement global, mais s'en distinguent par une plus forte représentation féminine, un retentissement fonction-

nel moins important, une faible fréquence des signes d'inflammation (CRP élevée ou sacroiliite en IRM). Ils sont considérés comme représentant des formes précoces ou semi-récents de la maladie. La prise en charge des SpA Ax nRx repose sur les mêmes principes que ceux de la SA et des SpA Ax en général avec les AINS en première ligne puis les agents anti-TNF $\alpha$ . Ces derniers sont indiqués uniquement dans les formes avec signes objectifs d'inflammation selon le libellé de l'AMM européenne. Le potentiel évolutif de ces formes nRx reste à préciser, même si des facteurs prédictifs de progression structurale aux sacro-iliaques ont été identifiés comme une CRP élevée ou la présence d'une inflammation à l'IRM des sacro-iliaques.

## Abstract

### Non-radiographic spondyloarthritis: clinical, progressive and therapeutic features

Non-radiographic axial spondyloarthritis (SpA Axis nRx) corresponds to a group of chronic inflammatory conditions falling within the SpA axis. Their identification is based on the SpA Axis Criteria System developed by ASAS in 2009. There is a Health and Safety Assessment System. HLA-B27 and at least 2 signs of SpA. SpA Axis nRx have the same clinical characteristics as ankylosing spondylitis (AS) in terms of inflammatory activity, global impact but are distinguished by

a strong female representation, a lower functional impact, a low frequency of signs of inflammation (CRP rise or sacroiliitis in MRI). They are considered as representing early or semi-recent forms of the disease. The management of SpA Axis nRx is based on the principles of AS and SpA Axis in general with NSAIDs in the first line while anti-TNF $\alpha$ . These are indicated in the forms with signs of inflammation according to the wording of the European MA. The evolutionary potential of these forms is defined as a CRP or a presence of MRI inflammation of sacroiliacs.

\*Inserm CIC-1431, CHU de Besançon, centre d'investigation clinique biothérapie, pôle Recherche, Fédération hospitalo-universitaire INCREASE, pôle Pathologies aiguës chroniques transplantation éducation, université de Bourgogne-Franche-Comté, département universitaire de thérapeutique et EPILAB EA4266 (Épigénétique des infections virales et des maladies inflammatoires), Besançon

## INTRODUCTION

Les spondyloarthrites (SpA) regroupent différents rhumatismes inflammatoires chroniques ayant des caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques communes, ainsi que des spécificités sur le plan de l'imagerie. La spondylarthrite ankylosante (SA) en représente le chef de file. Les SpA ont comme caractéristiques une atteinte du squelette axial, une atteinte périphérique avec une asymétrie de présentation et prédominance aux membres inférieurs, des manifestations spécifiques comme les dactylites et enthésites et certaines manifestations extrasquelettiques comme les uvéites (1). Selon la présentation clinique axiale ou périphérique, le patient peut être classé en tant que SpA axiale (SpA Ax) ou périphérique (SpA p).

**La forme prototypique de SpA Ax** (c'est-à-dire la SA) peut être diagnostiquée en utilisant les critères de classification de New York modifiés de 1984, critères qui requièrent la présence d'une sacroiliite de grade avancé ( $\geq 2$ ). Le développement et la publication en 2009 des critères de SpA par le groupe de l'ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) permettent l'identification de patients ayant une présentation clinique de SpA Ax sans atteinte structurale obligatoire des sacro-iliaques (c'est-à-dire une sacroiliite radiographique avancée) (2). Ces critères ont débouché sur **la distinction des formes de SpA Ax avec atteinte radiographique (soit une SA) de celles sans atteinte radiographique**, introduisant ainsi une nouvelle catégorie de SpA, c'est-à-dire les SpA Ax non radiographiques (SpA Ax nRx). Cette catégorie de SpA n'est pas nouvelle et correspond à l'ancienne dénomination de

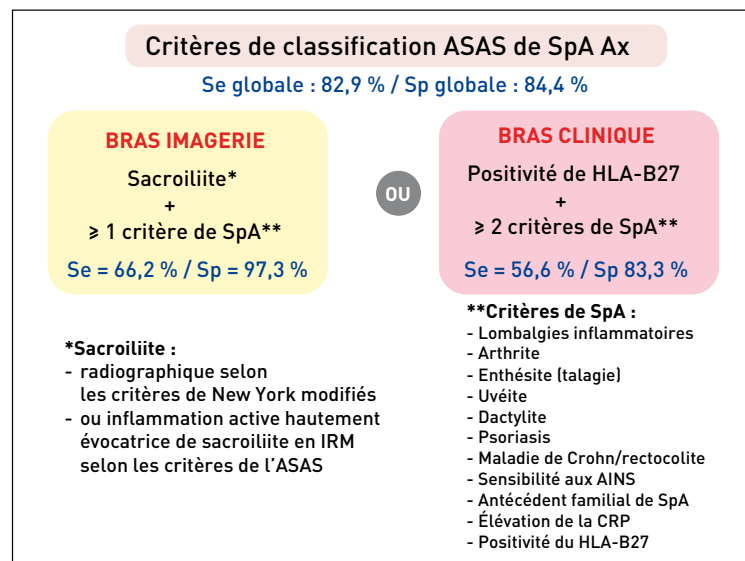
spondylarthropathie indifférenciée, soit une appellation un peu ambiguë dans la mesure où son appartenance au groupe des SpA n'était pas forcément évidente.

L'identification et la distinction au sein du groupe des SpA des SpA Ax nRx remontent ainsi à 2009. Dans cette revue, nous proposons de faire le point sur ce groupe de patients, en abordant les questions de la définition et prévalence de cette catégorie de SpA, les caractéristiques cliniques et évolutives ainsi que les spécificités sur le plan thérapeutique.

## DÉFINITION

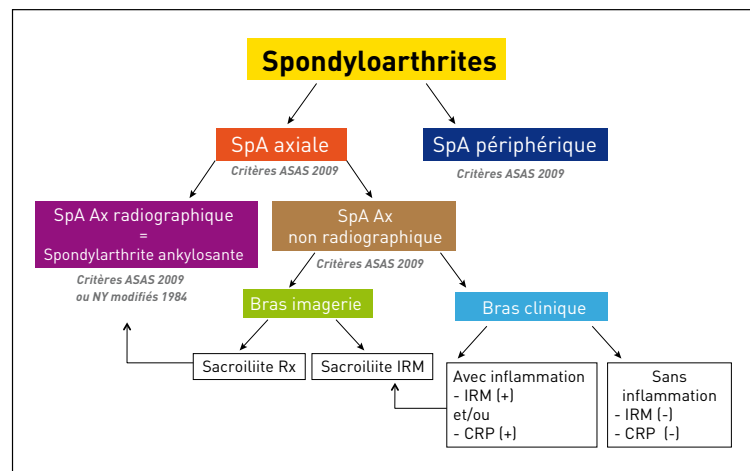
L'identification ou le diagnostic d'un patient en tant que SpA Ax nRx fait référence aux critères de SpA Ax de l'ASAS publiés en 2009 par Rudwaleit et al. (2). Les critères de SpA Ax s'appliquent à des patients présentant des lombalgies depuis au moins 3 mois avec un âge de début de la symptomatologie inférieur ou égal à 45 ans et présentant,

soit une imagerie avec atteinte des sacro-iliaques (sacroiliite radiographique ou en IRM) plus une manifestation suggestive de SpA (bras imagerie des critères), soit un terrain HLA-B27 positif et au moins deux manifestations suggestives de SpA (bras clinique des critères) (Fig. 1). Les formes avec atteinte des sacro-iliaques en radiographie standard correspondent en fait à une SA et peuvent également être diagnostiquées en utilisant les critères de New York modifiés. L'avancée majeure des critères de SpA Ax de l'ASAS a été **la prise en compte des données de l'IRM qui permet de mettre en évidence les modifications inflammatoires des sacro-iliaques**, soit une atteinte précédant les atteintes structurales, bien que l'examen des sacro-iliaques des formes récentes de la maladie permette également de constater un certain nombre de modifications structurales des sacro-iliaques. Ainsi, entre 30 % et 50 % des patients ayant une forme récente (< 3 ans) de SpA Ax présentent une



**FIGURE 1 - Critères de classification de spondyloarthrite axiale selon l'ASAS avec les 2 bras, imagerie et clinique (SpA Ax : spondyloarthrite axiale ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité).**

sacroiliite radiographique d'emblée visualisable (3). Cette prise en compte de l'atteinte inflammatoire des sacro-iliaques (sacroiliite en IRM ou magnétique) a débouché sur une définition OMERACT/ASAS de la sacroiliite en IRM, définition qui n'a pas changé après 7 ans (pour rappel, il s'agit de la mise en évidence d'un œdème inflammatoire sur les séquences STIR en position juxta-articulaire avec au moins deux lésions inflammatoires sur une seule coupe ou au moins une lésion sur deux coupes consécutives) (4, 5). Selon la présence d'une atteinte des sacro-iliaques ou non, les patients peuvent être classés au sein des SpA Ax en bras imagerie, avec sacroiliite radiographique ou sur l'IRM, ou bras clinique (sans aucune modification en imagerie) (3, 6). Ainsi, certains patients peuvent être classés en SpA Ax sans aucune atteinte inflammatoire objective, incluant une CRP négative (Fig. 2). Le sous-groupe de SpA Ax nRx peut donc comporter des patients validant les critères de SpA Ax sans sacroiliite radiographique (de grade  $\geq 2$ ). Les patients de ce groupe peuvent avoir une IRM des sacro-iliaques positive ou non, une CRP élevée ou non. Les patients ayant une sacroiliite radiographique de bas grade ( $< 2$ ) sont également inclus dans les SpA Ax nRx. On voit ainsi le caractère "hétérogène" ou diversifié de ce groupe de patients, ce qui n'est pas sans soulever certaines difficultés, voire une confusion notamment sur le plan du diagnostic différentiel, en particulier avec les rachialgies mécaniques (B27 positives) ou les tableaux polyalgiques (7). À noter que dans cette définition, l'atteinte inflammatoire au rachis documentée en IRM n'est actuellement pas prise en compte dans les critères de classification. Il en est de même



**FIGURE 2 - Subdivision des spondyloarthrites en formes axiales et périphériques et les 2 bras de spondyloarthrites axiales, selon les critères ASAS 2009 (SpA Ax : spondyloarthrite axiale).**

des atteintes inflammatoires des structures articulaires/périarticulaires périphériques (enthèses) que l'on peut mettre en évidence par diverses techniques d'imagerie (échographie des enthèses, IRM) en dehors des atteintes cliniques. Les sensibilité (Se) et spécificité (Sp) globales des critères de SpA Ax sont de 82,9 et 84,4 %, surpassant les critères précédents de spondylarthropathies d'Amor et de l'ESSG (2). Les Se/Sp des bras imagerie et clinique de SpA Ax sont respectivement de Se : 66,2 %/Sp : 97,3 % et Se : 56,6 %/Sp : 83,3 % (3). Des discussions sont en cours pour modifier ces critères en incluant notamment des paramètres de diagnostic différentiel pour renforcer la Sp.

**Le cadre des SpA Ax apparaît beaucoup plus conforme à la réalité clinique avec la possibilité d'identifier les formes précoces ou non Rx de la maladie, offrant ainsi au clinicien et à ses patients un cadre diagnostique et nosologique. Ce cadre a permis l'évolution et l'élargissement du concept de SpA Ax en ouvrant la voie à des études de cohortes des formes**

**récentes (exemples des cohortes allemandes GESPIC [German Spondylarthritits Inception Cohort] et françaises DESIR [Devenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes]), apportant ainsi des renseignements précieux d'ordre épidémiologique, physiopathologique, pronostique et évolutif. Les SpA Ax non Rx sont cependant hétérogènes et comportent différentes catégories de patients qui peuvent avoir des profils évolutifs différents.**

## PRÉVALENCE DES SPA AX NRX

Si nous disposons de données sur la prévalence de la SA, en revanche les résultats sont plus limités concernant les SpA Ax dans leur globalité et de même en ce qui concerne les SpA Ax nRx (1,3). Les résultats proviennent de séries de patients suspects de SpA Ax, mais sans diagnostic initial certain, le diagnostic étant retenu ensuite en général par un rhumatologue vers qui le patient est adressé. Les cohortes récentes de SpA débutantes nous donnent ainsi des renseignements sur cette

fréquence des SpA Ax comparativement à une forme avec atteinte radiographique des sacro-iliaques d'emblée (Tab. 1). Ainsi, selon ces données, dans des formes débütantes de SpA Ax, la proportion de SpA Ax nRx est estimée entre 20 % et 80 %, soit un intervalle relativement large selon le mode de recrutement, l'origine de la cohorte, la disponibilité de tous les éléments utiles pour le diagnostic comme l'IRM des sacro-iliaques [1, 3, 6]. Dans une analyse rétrospective reposant sur les dossiers médicaux de patients suivis en rhumatologie aux États-Unis, la prévalence des SpA Ax nRx selon les critères ASAS était estimée équivalente à celle de

la SA, soit 0,35 % [8]. Une autre analyse aux États-Unis rapportait une fréquence équivalente de SpA Ax et de SA, de l'ordre de 0,4 % à 0,9 % sans toutefois disposer d'informations cruciales pour le diagnostic de SpA Ax comme l'imagerie des sacro-iliaques, le statut HLA-B27 et les antécédents familiaux et cette étude faisait référence aux critères de spondylarthropathies d'Amor et de l'ESSG [9]. L'étude génétique des spondylarthropathies françaises donne également certains renseignements. Dans cette étude, les patients avec une SpA étaient explorés sur la présence d'une sacroiliite radiographique selon la durée de leur symptomatologie. Il apparaît

clairement que celle-ci est dépendante de la durée d'évolution : en effet, une sacroiliite était constatée dans :

- 40 % des cas chez les patients avec une durée de la symptomatologie > 10 ans,
- 70 % chez ceux avec une durée entre 10 et 20 ans,
- et 86 % chez ceux avec une durée > 20 ans, indiquant le caractère temps-dépendant de la survenue d'une sacroiliite radiographique [10].

Selon ces données dont certaines sont indirectes, le pourcentage de SpA Ax nRx peut être estimé entre 20 % et 80 % au sein du groupe global des SpA [3]. Il faut cependant

**TABEAU 1 - POURCENTAGE DE SPA AX NRX ET DE SA DANS DIFFÉRENTES ÉTUDES ET COHORTES (3).**

| Étude/cohorte (Référence)                          | Pays          | Nombre de patients avec SpA Ax | Durée d'évolution des symptômes | Critères d'inclusion                          | % SpA Ax nRx / SA |
|--|---------------|--------------------------------|---------------------------------|---|-------------------|
| Critères de classification de SpA Ax de l'ASAS [2] | International | 391                            | 6 mois, 1 an                    | Lombalgies chroniques et possible SpA         | 70/30             |
| Cohorte SPACE                                      | Pays-Bas      | 60                             | > 3 mois, < 2 ans               | Lombalgies chroniques                         | 80/20             |
| Cohorte DESIR [18]                                 | France        | 475                            | > 3 mois, < 3 ans               | Lombalgies inflammatoires et suspicion de SpA | 62/38             |
| Étude Berlin                                       | Allemagne     | 157                            | > 7 ans                         | Lombalgies chroniques et signes de SpA        | 50/50             |
| Étude MASTER                                       | Allemagne     | 224                            | > 7 ans                         | Lombalgies chroniques et signes de SpA        | 38/62             |
| Étude RADAR  | International | 397                            | > 7 ans                         | Lombalgies chroniques et signes de SpA        | 23/77             |
| Cohorte ESPAC                                      | Pays-Bas      | 64                             | > 3 mois, < 2 ans               | Lombalgies inflammatoires                     | 78/22             |
| Étude Herne [16]                                   | Allemagne     | 113                            | 3 - 7 ans                       | Lombalgies inflammatoires                     | 58/42             |

SpA Ax nRx : spondyloarthrites axiales non radiographiques ; SA : spondylarthrite ankylosante ; SPACE : SPondylArthritis Caught Early ; DESIR : DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes ; MASTER : Multicenter Ankylosing Spondylitis survey Trial to Evaluate and compare referral parameters in early SpA ; RADAR : Recognizing and Diagnosing ankylosing spondylitis Reliability ; ESPAC : Early SPondylArthritis Clinic [pour les études/cohortes non référencées dans ce tableau, voir [3]].

remarquer que, dans ces évaluations, les patients identifiés en tant que SpA Ax nRx avaient pour certains une SA, car répondant au bras imagerie de SpA Ax avec sacroiliite radiographique.

### CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RETENTISSEMENT GLOBAL DES SPA AX NRX

Un certain nombre d'études ont analysé les grandes caractéristiques de présentation des SpA Ax nRx comparativement à la SA. Ont été examinés notamment :

- l'activité de la maladie,
- le sex-ratio,
- l'âge de début de la symptomatologie,
- le retentissement fonctionnel,
- la fréquence du HLA-B27,
- ainsi que les manifestations extra-articulaires,
- le retentissement socioprofessionnel.

Ces analyses ont été réalisées sur différentes cohortes et proviennent de différents pays [11-16]. Les conclusions de ces analyses permettent de retenir que les SpA Ax nRx se présentent avec le même niveau de douleur, d'activité clinique (selon les scores BASDAI ou ASDAS), de manifestations extra-articulaires (uvéite, psoriasis et entéropathie inflammatoire), la même fréquence du HLA-B27 et également le même retentissement fonctionnel et impact sur la qualité de vie que les patients avec une SA [3, 6, 17]. Les cohortes de SpA débutantes apportent également des renseignements sur cette question. Il s'agit des cohortes GESPIC (*GERman SPondyloarthritis Inception Cohort*) (incluant des patients avec une SpA d'une durée de la symptomatologie < 5 ans) [11], DESIR (*DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes*) (durée des symptômes < 3 ans) [18] et une troisième cohorte allemande incluant

des patients avec une durée d'évolution plus longue (68 % avaient une durée des symptômes > 5 ans [16] *(Tab. 2)*). Les données issues de ces cohortes sont également concordantes pour rapporter le même niveau de douleur et d'activité de la maladie selon le BASDAI entre SpA Ax nRx et SA. Une revue de la littérature récente a recensé l'ensemble des publications comparant les caractéristiques cliniques, biologiques et économiques des patients ayant une SpA Ax nRx à celles des patients avec SA [19]. Cinquante articles ont été retenus dans cette analyse. Les conclusions sont que sur le plan activité de la maladie, le BASDAI est équivalent entre les 2 groupes, le score ASDAS également ; le BASMI et BASFI évaluant la métrologie et le retentissement fonctionnel sont en général moins sévères dans le groupe SpA Ax nRx ; la durée d'évolution est habituellement plus courte dans les SpA Ax nRx traduisant bien le fait qu'il s'agit

**TABEAU 2 - CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET EN IMAGERIE DES PATIENTS AVEC SPA AX NRX ET SA DES COHORTES GESPIC, DESIR ET DE HERNE.**

|  | GESPIC (11) |                    | DESIR (18) |        | Herne (16) |            |
|--|-------------|--------------------|------------|--------|------------|------------|
|  | SA < 5 ans  | SpA Ax nRx < 5 ans | SA         | SpA Ax | SA         | SpA Ax nRx |
| Nombre de patients                         | 119         | 226                | 181        | 475    | 56         | 44         |
| Durée évolution des signes cliniques (ans) | 3           | 2,8                | 1,6        | 1,6    | 12,8       | 9,4        |
| Âge (ans)                                  | 36,1        | 36,1               | 33,3       | 33     | 41,2       | 39,1       |
| % femme                                    | 34,5        | 57,1               | 41,4       | 49,7   | 23,2       | 68,2       |
| HLA-B27 positif (%)                        | 73,1        | 74,1               | 72,4       | 83,2   | 89,1       | 86,4       |
| BASDAI                                     | 4           | 3,9                | 4          | 4,3    | 4,2        | 3,6        |
| CRP élevée (%)                             | 49,6        | 29,8               | 49,2       | 62,7   | 69,1       | 29,5       |
| IRM SI positive (%)                        | ND          | ND                 | 70,2       | 47,4   | ND         | ND         |



de formes plus récentes comparativement aux SA ; enfin, la proportion de patients avec atteinte extra-articulaire est équivalente entre les 2 groupes (excepté une étude qui rapporte plus d'atteintes périphériques et de dactylites dans les SpA Ax nRx) ; le délai pour retenir le diagnostic est plus long dans le groupe SA ; et une histoire familiale est observée de façon équivalente entre les 2 groupes. Concernant la fréquence du HLA-B27, certaines études mentionnent une moindre fréquence dans les SpA Ax nRx (19).

Certaines différences apparaissent cependant entre SpA Ax nRx et SA : le sex-ratio n'est en effet pas le même. S'il existe une prédominance masculine dans la SA, la répartition par sexe a tendance à s'équilibrer dans les SpA Ax nRx (exemple de la cohorte DESIR : 49,7 %) (18). Certaines séries signalent même une prédominance féminine (57,1 % dans la cohorte GESPIC et 68,2 % dans celle de Herne) (11, 16). Bien qu'il n'y ait pas d'explication claire pour cette répartition homme/femme, il peut être avancé que les femmes développent moins de lésions structurales ou, du moins, moins fréquemment que les hommes, suggérant l'influence de facteurs hormonaux sur la progression structurale. Une autre différence est le niveau d'inflammation qui est plus bas dans les SpA Ax nRx, avec des valeurs de CRP basses et moins de signes objectifs d'inflammation en IRM dans les SpA Ax nRx comparativement aux SA avec une durée d'évolution équivalente (Tab. 2) (3). Une explication est que les patients avec une CRP élevée ou une IRM des sacro-iliaques positive ont tendance à progresser plus rapidement vers une forme avec atteinte structurale radiogra-

phique que les patients sans signes d'inflammation (cf. infra). Les données médico-économiques sont limitées. Les patients avec une SpA Ax nRx présentent un même niveau de retentissement professionnel et sur l'activité domestique que ceux avec une SA (20).

**Si les SpA Ax non RX présentent dans l'ensemble les mêmes caractéristiques cliniques, démographiques et de retentissement global, certaines particularités se dégagent comme une prédominance féminine, une durée d'évolution moins longue, des atteintes structurales moins fréquentes (par définition), un moindre retentissement fonctionnel et moins de signes objectifs d'inflammation. Toutefois, la réponse clinique notamment en ce qui concerne les agents anti-TNF $\alpha$  est équivalente entre les 2 groupes, du moins en ce qui concerne le groupe de patients SpA Ax non Rx avec signes objectifs d'inflammation.**

### POTENTIEL ÉVOLUTIF DES SPA AX NRX VERS UNE SA ET FACTEURS PRÉDICTIFS DE PROGRESSION

Un certain nombre d'études sont disponibles pour répondre à la question de la progression d'une forme nRx de SpA Ax vers une forme radiographique, c'est-à-dire une SA. Cela fait référence en d'autres termes aux prédicteurs de progression structurale des sacro-iliaques (21). Les données discutées ci-dessus indiquent que la progression radiographique aux sacro-iliaques dépend du temps (10). La cinétique évolutive reste cependant à préciser. Ainsi, une progression de 10 % après 2 ans d'évolution et de 24,3 %

après 5 à 10 ans d'évolution est rapportée dans une population de SpA indifférenciée (22, 23). Dans une autre étude, le taux de progression d'une SpA indifférenciée vers une SA est de 25 % sur une période de 2 à 6 ans (24). Des taux plus élevés de progression ont été rapportés dans d'autres études, mais celles-ci sont plus anciennes (25).

La cohorte GESPIC comporte des patients ayant une SpA Ax nRx avec une durée d'évolution de moins de 5 ans. Une progression de 11,6 % est rapportée après une durée de suivi de 2 ans (26). Sur l'ensemble des données rapportées, il est possible d'estimer **une fréquence de passage d'une forme nRx vers une forme radiographique (c'est-à-dire SA) de l'ordre de 10 % après 2 ans** de suivi.

La cohorte GESPIC a d'autre part clairement identifié **la CRP comme facteur prédictif de progression structurale aux sacro-iliaques** : l'*Odd ratio* de progression de sacro-iliite radiographique est de 3,65 pour les SpA nRx et de 5,08 pour les SA, soulignant le rôle important joué par l'inflammation dans ce potentiel évolutif (26). Deux études récentes apportent des informations supplémentaires.

Les données de la cohorte DESIR indiquent **une progression d'une forme nRx vers une forme radiographique de 5,1 % à 5 ans**. Le changement de grade radiologique de sacroiliite est de 13 % sur cette période et de 10,3 % pour le changement d'un grade de sacroiliite en excluant les grades 0 et 1. La présence d'une inflammation IRM des sacro-iliaques à l'inclusion était prédictive de l'évolution structurale à 5 ans, aussi bien chez les sujets B27 positifs que négatifs (27). La

seconde étude correspond à une analyse effectuée sur le registre épidémiologique de Rochester, Minnesota, États-Unis. Quatre-vingt-trois sujets de ce registre étaient diagnostiqués en tant que SpA Ax nRx. Après 15 ans de suivi, 26 % progressaient vers une SA.

Inversement, la probabilité de rester dans une forme non Rx était de 93,6 % à 5 ans, 82,7 % à 10 ans et 73,6 % à 15 ans, indiquant à l'inverse des données précédentes qu'une faible proportion de patients pouvait évoluer sur le plan structural (28). La progression était d'ailleurs plus fréquente et plus rapide dans le bras imagerie comparativement au bras clinique de SpA Ax nRx.

La notion de positivité de l'IRM des sacro-iliaques comme facteur prédictif de la survenue d'une sacroiliite radiologique a été antérieurement rapportée. Dans une première étude, 30 % de patients avec une inflammation des sacro-iliaques en IRM développaient une sacroiliite radiologique à 3 ans (29). Dans l'étude de Bennett et al., 84 % des 40 patients inclus avec une forme récente de SpA Ax (< 2 ans) avaient une IRM positive à l'inclusion et 77 % de ces patients développaient une sacroiliite radiographique après 7,7 ans (30). La combinaison d'une sacroiliite sévère en IRM avec la positivité du B27 était le meilleur prédicteur de progression vers une SA (rapport de vraisemblance positif de 8,0 et Sp de 92 %). Enfin, dans une étude chinoise (avec biopsie des sacro-iliaques), 87 % des patients avec IRM positive à l'inclusion développaient une sacroiliite radiologique après 5 à 10 ans (31). Globalement, il est donc considéré que **le taux de progression d'une sacroiliite en IRM vers une sacroiliite radiographique est de 20 % sur 2 ans.**

**L'ensemble des données sur la progression d'une SpA Ax non Rx vers une SA suggère bien le continuum entre ces 2 formes et indique que les patients les plus à risque de progression structurale aux sacro-iliaques (et donc de basculement vers une SA) sont ceux avec des signes objectifs d'inflammation en IRM ou avec une CRP augmentée. Il est considéré que les SpA Ax non Rx évolueront vers une SA dans une proportion de 10 % sur 2 ans et de l'ordre de 20 % pour ceux avec des signes d'inflammation. Ces évaluations donnent ainsi des renseignements sur l'histoire naturelle des SpA Ax.**

### PRISE EN CHARGE ET RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge des SpA Ax nRx s'inscrit dans le cadre général de celle des SpA Ax, pour lesquelles des recommandations sont disponibles (32). Les sociétés savantes ont en effet rédigé les principes de recommandations de traitement de la SA, puis des SpA en général. L'ASAS/EULAR a publié ses recommandations en 2006, elles ont été réactualisées en 2009 puis en 2016 (33). Elles concernaient initialement la SA pour ensuite s'élargir aux SpA Ax. L'ACR et le groupe SPARTAN (*SpondyloArthritis Research and Treatment Network*) ont rédigé en 2015 des recommandations de traitement qui concernent la SA et les SpA Ax nRx (34). Globalement, ces recommandations issues de sociétés différentes sont superposables et stipulent que les patients ayant une forme Ax prédominante de SpA doivent recevoir initialement des AINS, puis des anti-TNFα en cas de réponse insuffisante, de contre-indication aux AINS ou d'effets secon-

dares avec cette classe pharmacologique.

**Les traitements conventionnels** (*Conventional synthetic DMARDs*) ne sont pas conseillés sauf si atteinte périphérique pour la **sulfasalazine**. À noter que le groupe ACR/SPARTAN recommande le recours à la sulfasalazine même dans les formes axiales en cas de contre-indication aux anti-TNFα (34).

**Les principes thérapeutiques du treat-to-target** sont également applicables au groupe des SpA incluant les SpA Ax, SpA p et le rhumatisme psoriasique. L'objectif est la rémission ou une faible activité de la maladie (35).

### ■ AINS

L'efficacité des AINS dans la SA est bien connue, tout comme leurs limites, aussi bien sur la réponse thérapeutique que sur la tolérance. Les données des AINS dans le groupe de SpA Ax nRx sont limitées, mais il est admis qu'ils ont une efficacité équivalente (32). La réponse thérapeutique aux AINS a été évaluée dans une étude observationnelle comportant une série de 50 patients avec une SpA Ax nRx et 50 SA. Tous étaient naïfs de biothérapie. Le BASDAI et l'ASDAS s'amélioraient aux semaines 1 et 4, sans différence entre les groupes. Les taux de réponse ASAS40 étaient de 30 % et 40 % dans les groupes SpA Ax nRx et SA respectivement. 44 % des patients avec une SpA Ax nRx présentaient une maladie active à la semaine 4 et étaient donc éligibles pour un traitement anti-TNFα (36). Ces données observationnelles indiquent qu'il n'y a pas de différence de réponse aux AINS entre les formes nRx et radiographiques de SpA Ax. Un essai randomisé (étude INFAST) a évalué la combinaison infliximab + naproxène comparati-

vement au naproxène plus placebo chez des patients ayant une forme récente (< 3 ans) de SpA Ax [37]. À 6 mois, 62 % des patients du groupe infliximab + naproxène étaient en rémission partielle (critère ASAS) *versus* 35 % dans le groupe naproxène + placebo. Comparativement à des données antérieures, ces résultats montrent que les patients ayant une forme récente de SpA Ax répondent mieux aux AINS. À 6 mois, les patients en rémission avaient leur traitement stoppé et ils étaient randomisés pour ne recevoir aucun traitement ou le naproxène. Toutefois, à 6 mois supplémentaires, le taux de patients qui n'étaient plus en rémission ne différait pas entre ces 2 groupes (groupe naproxène 53,5 % *versus* groupe sans traitement 60 %). Ces résultats indiquent que le traitement AINS en continu ne permet pas de maintenir un état de rémission et n'empêche pas la survenue d'une rechute. Une analyse Cochrane des essais randomisés visant à évaluer les bénéfices (clinique et progression radiographique) et les dangers (effets secondaires) des AINS dans les SpA est également disponible [38]. Trente-neuf études ont été retenues, incluant les essais avec des anti-COX2 et les AINS non sélectifs. Aucun ne rapporte l'efficacité des AINS dans le groupe de SpA Ax nRx (ce qui n'implique pas obligatoirement qu'ils n'aient aucun effet ; cf. ci-dessus). Globalement, il est constaté un bénéfice sur la réponse clinique à 6 semaines (douleur et échelle visuelle analogique) avec les AINS traditionnels, avec un nombre de sujets à traiter de 3 à 6, mais également sur le BASDAI et le retentissement fonctionnel. Concernant les anti-COX-2, des résultats équivalents sont observés sur la douleur, le BASDAI et la

fonction. Ces données, bien que reposant sur les formes radiographiques, sont extrapolables aux SpA Ax nRx. La question de l'effet des AINS sur la progression structurale au rachis reste débattue et ne sera pas abordée ici [39]. Les AINS sont donc cités en première place de différentes recommandations nationales et internationales de la prise en charge des SpA (ASAS, EULAR, ACR/SPARTAN et également Société française de rhumatologie). Selon ces recommandations, il est indiqué que les AINS doivent être proposés en première intention et que la prise sera adaptée individuellement, avec une posologie et une durée minimale pour contrôler les symptômes. Un traitement continu est déconseillé. De même, aucune classe d'AINS particulière n'est à privilégier dans les SpA Ax. Ces recommandations sont donc applicables aux SpA Ax nRx.

#### ■ AGENTS ANTI-TNF $\alpha$

La question de l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans les formes nRx de SpA Ax a été examinée il y a déjà plusieurs années dans certains essais avec l'infliximab ou l'adalimumab [40, 41] et a débouché sur des essais cliniques randomisés spécifiquement dans cette catégorie de patients. Quatre agents ont été évalués dans les SpA Ax nRx : chronologiquement, il s'agit de l'adalimumab, du certolizumab, de l'étanercept et du golimumab. Nous disposons pour chaque produit d'un essai randomisé de forte puissance permettant de démontrer l'efficacité clinique de l'anti-TNF $\alpha$  comparativement à un placebo selon le critère de jugement principal ASAS20 ou ASAS40 [42-45]. Les résultats montrent une efficacité de ces quatre agents (adalimumab, certolizumab, étanercept et golimumab ; les données avec l'infliximab

étant moins développées) dans cette indication avec un niveau de réponse globalement équivalent à ce qui est constaté dans la SA. Les taux de réponse sont de l'ordre de 50 à 60 % pour les répondeurs ASAS20 et 35 à 60 % pour les répondeurs ASAS40, soit des amplitudes de réponse équivalente à ce qui a été constaté avec ces mêmes agents lors des essais réalisés dans la SA (Tab. 3 et méta-analyse des anti-TNF $\alpha$  dans la SA et SpA Ax nRx) [46]. L'essai avec le certolizumab (étude RAPID-ax SpA) a inclus des patients ayant une forme radiographique (SA) et nRx de la maladie avec un taux de réponse ASAS20 équivalent entre ces deux groupes de patients (et supérieur à celui observé avec le placebo) [43]. Ces différents résultats ont débouché sur une autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces quatre agents (mais pas pour l'infliximab) dans l'indication SpA Ax nRx en Europe et d'autres pays en dehors de la Communauté européenne, mais pas aux États-Unis. Il faut par ailleurs rappeler que l'indication selon l'*European Medicines Agency* (EMA) stipule que ces agents sont indiqués dans les SpA Ax nRx chez des patients adultes sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation selon la CRP élevée ou une IRM positive, chez des patients adultes ne répondant pas ou ne tolérant pas les AINS.

#### ■ AGENTS ANTI-IL-17 ET ANTI-IL-23

Le sécukinumab, anticorps monoclonal anti-IL-17A, est actuellement disponible pour le traitement de la SA active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. La Haute autorité de santé (HAS) stipule d'autre part que compte tenu de l'absence de comparaison directe

du sécukinumab aux anti-TNF $\alpha$  et du recul plus important avec ces derniers, le sécukinumab doit être réservé en deuxième intention, après échec des anti-TNF $\alpha$ . Ainsi, le sécukinumab ne dispose pas d'autorisation d'utilisation dans les SpA Ax nRx, y compris dans les formes de SpA Ax validant les critères du bras imagerie avec IRM positive. Un essai est en cours dans les SpA Ax nRx (*Clinicaltrials.gov* NCT02696031) et nous devrions avoir des résultats dans un avenir proche. De même, les essais avec l'ixékizumab, second agent anti-IL-17A, sont en cours dans la SA (NCT02696798 et NCT02696785) et les SpA Ax nRx (NCT02757352). Compte tenu de l'implication de la voie IL-23/Th17 dans les SpA, il est probable que les agents anti-IL-17A soient également efficaces dans les formes nRx de SpA Ax.

L'ustékinumab ne dispose pas d'AMM dans la SA. Malgré des résultats prometteurs dans un essai en ouvert (étude TOPAS) (47), l'analyse intermédiaire de l'essai randomisé *versus* placebo indique que les résultats sont négatifs (dans le programme Ax-SPANSE, l'analyse intermédiaire de l'essai incluant des patients avec une SA active et naïfs d'anti-TNF $\alpha$  n'a pas montré de différence significative entre le bras placebo et les bras ustékinumab 45 mg et 90 mg pour le critère primaire ASAS40 à la semaine 24) et donc il n'y aura pas de développement de cet agent dans la SA et SpA en général. Il faudra attendre les résultats avec les autres inhibiteurs de la voie IL-23 (anticorps anti-p19 IL-23 : guselkumab, tildrakizumab, rizankizumab) dans la SA pour envisager ensuite des essais dans le groupe de SpA Ax nRx.

**TABEAU 3 - TAUX DE RÉPONSE (%) ASAS20 ET ASAS40 DANS LES ESSAIS CLINIQUES DES ANTI-TNF $\alpha$  DANS LES SPA AX NRX ET LA SA (DANS LA SA : [32, 46]).**

|                   | SpA Ax nRx       |                | SA               |                |
|-------------------|------------------|----------------|------------------|----------------|
| ASAS20 semaine 12 |                  |                |                  |                |
|                   | Groupe Anti-TNFα | Groupe placebo | Groupe anti-TNFα | Groupe placebo |
| Adalimumab (42)   | ND               | ND             | 58               | 21             |
| Certolizumab (43) | 59               | 40             | 57               | 37             |
| Étanercept (44)   | 52               | 40             | 64               | 29             |
| Golimumab (45)    | 77               | 38             | 59               | 22             |
| ASAS40 semaine 12 |                  |                |                  |                |
| Adalimumab        | 41               | 14             | 40               | 13             |
| Certolizumab      | 48               | 16             | 40               | 19             |
| Étanercept        | 35               | 17             | 45               | 16             |
| Golimumab         | 60               | 23             | 45               | 15             |

**Les SpA Ax non Rx répondent aux mêmes principes de prise en charge que les SpA Ax et la SA en général. Bien qu'il y ait peu d'études réalisées spécifiquement dans cette catégorie de patients, les AINS doivent être proposés en première intention selon les règles de prescription énoncées dans le cadre des SpA Ax. Les anti-TNF $\alpha$  disposent d'une AMM européenne dans l'indication des SpA Ax non Rx avec une restriction d'utilisation aux patients présentant des signes objectifs d'inflammation (c'est-à-dire une IRM des sacro-iliaques positive ou une CRP élevée). Les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas autorisés dans cette indication aux États-Unis. Les agents anti-IL-17A n'ont pas démontré pour l'instant leur efficacité dans les SpA Ax non Rx.**

### COMMENTAIRES

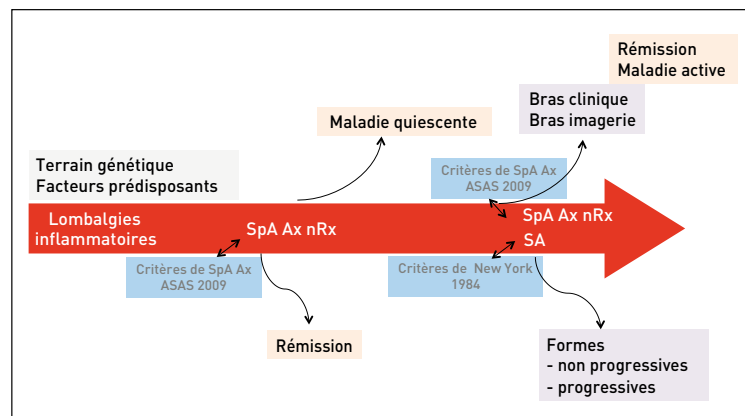
Si le cadre des SpA Ax nRx est bien individualisé depuis 8 ans suite à la publication des critères de l'ASAS, il

suscite cependant certaines interrogations quant à son caractère hétérogène, son évolution naturelle ainsi que sa prise en charge avec notamment la place des biothérapies (48). Les données cliniques et de suivi en imagerie soulignent bien la filiation et le *continuum* qui existent entre les SpA Ax nRx et la SA, les formes nRx devant être considérées comme des formes précoces ou d'une durée d'évolution "moyenne" (3). En effet, nous disposons de données des cohortes montrant bien que 10 à 20 % des patients vont évoluer vers une forme avec atteinte structurale des sacro-iliaques visibles sur les radiographies standard et basculer vers une SA. Les facteurs prédictifs évolutifs pour l'atteinte structurale des sacro-iliaques ont été identifiés et il faut retenir que ce sont les formes les plus inflammatoires ou avec signes objectifs d'inflammation qui sont concernées. Toutefois, selon certaines séries, la maladie est peu (voire pas) évolutive. Ainsi,



selon le registre de la Mayo Clinic, un pourcentage important de patients (74 %) reste dans une forme sans atteinte radiographique à 15 ans, suggérant la possibilité d'un état quiescent ou d'une rémission (28). Une critique qui peut donc être formulée, et qui a été reprise par les agences réglementaires, est celle de l'histoire naturelle de la maladie et la possibilité d'une rémission (7,49) (Fig. 3).

Nous disposons de quelques renseignements sur cette question : dans l'étude SPEED-2 menée aux États-Unis, un faible pourcentage de patients (28 %) avec une SpA Ax nRx progresse vers une SA à 11 ans. Cependant, un faible nombre de patients aussi bien dans les groupes SpA Ax nRx que SA rentre en rémission spontanée (9,2 et 7,8 %, respectivement) ou sous traitement (28 et 42 %) (50). Dans la cohorte GESPIC, le taux de rémission spontanée est faible et ne diffère pas entre les formes nRx et la SA. Ainsi, parmi les patients ayant une maladie active à l'inclusion, 13 et 3 % des SpA Ax nRx et des SA ont une maladie inactive selon le score ASDAS à 2 ans ; 13 et 15 % des SpA Ax nRx et des SA ont un score BASDAI < 2, à 2 ans (26). Ces résultats sont donc limités, mais montrent que les taux de maladie inactive/en rémission ne diffèrent pas entre les formes nRx et la SA et sont relativement faibles de l'ordre de 15 à 20 % à 2 ans (32). Il manque donc actuellement des informations sur la rémission spontanée, la rémission sous AINS (étude INFAST) (37), la rémission incluant l'absence de progression structurale sous traitement (AINS et agents biologiques). Chez les patients ayant une SpA Ax récente, répondeurs aux anti-TNF $\alpha$  et pour lesquels le traitement est interrompu, nous avons



**FIGURE 3 - Histoire naturelle des spondyloarthrites axiales depuis les symptômes initiaux de lombalgies inflammatoires avec le développement d'une forme axiale non radiographique puis d'une spondylarthrite ankylosante. Sont signalées les possibilités de rémission et de maladie quiescente (7) (SpA Ax nRx : spondyloarthrite axiale non radiographique ; SA : spondylarthrite ankylosante).**

un aperçu du taux de rechute. Nous disposons ainsi de données avec l'adalimumab et l'étanercept : une rechute est constatée chez 70 à 80 % des patients à l'arrêt du traitement (3). L'ensemble de ces résultats montre que la rémission est possible dans la SpA Ax nRx, mais que celle-ci est influencée par de multiples facteurs qui comportent, entre autres, l'ancienneté de la maladie, probablement le sexe et aussi l'activité inflammatoire de la maladie. La définition même de rémission reste également à préciser.

Une autre critique qui a été formulée à l'égard des SpA nRx est le caractère hétérogène du groupe de patients (7). En effet, sous cette définition sont inclus différentes formes de la maladie incluant ceux sans aucune modification radiographique (par définition), ceux avec une IRM des sacro-iliaques positive, ceux avec des modifications minimales des sacro-iliaques (sacroiliite radiographique de bas grade) et des patients n'ayant aucun signe objectif d'inflammation. D'autre part,

le terme nRx ne fait pas référence aux modifications structurales du rachis qui sont parfois présentes en IRM ou même sur le plan radiographique chez des patients n'ayant aucune modification des sacro-iliaques. Le bras clinique sans signe objectif d'inflammation est critiqué, car il permet d'incorporer dans ce diagnostic certains patients ayant des pathologies non inflammatoires. Un état polyalgique peut être intriqué avec les manifestations cliniques d'une SpA Ax ou constituer un véritable diagnostic différentiel ; cela renvoie à la définition du bras clinique des SpA Ax nRx, jugée par certains comme insuffisante, et une réflexion pour incorporer des éléments de diagnostic différentiel dans les critères de SpA Ax a été suggérée (7). La définition même de sacroiliite en IRM soulève également des questions bien que cette définition n'ait pas été modifiée récemment (5).

Enfin, une réserve a été émise quant à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  dans cette catégorie de SpA, notamment par la



Food and Drug Administration (FDA) qui n'a pas autorisé leur utilisation dans les formes nRx, estimant que l'histoire naturelle des SpA Ax nRx était encore imprécise, que le taux de rémission spontanée n'était pas suffisamment décrit (49). Il ressort en effet des essais évaluant les anti-TNF $\alpha$  dans les SpA Ax nRx quelques constatations. Pour l'adalimumab (étude ABILITY), les patients inclus avaient des paramètres biologiques inflammatoires (CRP) élevés ou une IRM des sacro-iliaques avec inflammation lors de l'inclusion (42). Ainsi, l'adalimumab n'a pas démontré son efficacité dans le bras purement clinique de SpA Ax nRx chez des patients sans signes objectifs d'inflammation. De plus, les patients avec une CRP positive répondaient mieux que ceux avec CRP négative. Dans l'essai avec le certolizumab (RAPID-ax SpA), les patients inclus (SA ou SpA Ax nRx) avaient des signes objectifs d'inflammation lors de l'inclusion (43). Pour les essais avec l'éta-nercept (44) ou le golimumab (étude GO-AHEAD) (45), ce critère n'était pas requis, mais les résultats ont montré l'absence de différence pour le taux de réponse ASAS20 entre les patients recevant le placebo et ceux dans le bras anti-TNF $\alpha$  (éta-nercept ou golimumab) et n'ayant pas de signes objectifs d'inflammation. De façon intéressante, c'est la CRP qui semble prédire au mieux la réponse thérapeutique comparativement aux signes d'inflammation en IRM. En effet dans l'essai GO-AHEAD, les patients avec une IRM négative et une CRP au-dessus de la normale répondaient mieux au golimumab que ceux du groupe avec une IRM positive et CRP normale (45). Cela a son importance dans le cadre d'une discussion thérapeutique et des indications des anti-TNF $\alpha$  et explique donc

le libellé des AMM européennes pour l'adalimumab, l'éta-nercept, le certolizumab et le golimumab qui restreint l'indication aux SpA Ax nRx avec signes objectifs d'inflammation. Cela explique également la réticence des autorités américaines quant aux indications des anti-TNF $\alpha$  dans le cadre des SpA Ax nRx (49). L'absence de différence dans le niveau de réponse aux anti-TNF $\alpha$  entre les formes radiographiques et nRx des SpA Ax (avec signes d'inflammation) indique que l'atteinte structurale aux sacro-iliaques n'est pas un facteur de non-réponse à ces traitements. En revanche, c'est l'inflammation (systémique ou visualisée sur l'IRM des sacro-iliaques) qui influence la réponse thérapeutique dans les formes nRx, un facteur qui n'est pas retrouvé dans la réponse thérapeutique des formes radiographiques. La place des agents anti-IL-17A devra également être précisée dans les formes nRx si les essais cliniques en cours démontrent leur efficacité. Probablement et à l'instar de leur position dans la SA, ils seront certainement conseillés en seconde ligne de biothérapie.

## CONCLUSION

Les SpA Ax nRx concernent donc un groupe d'affections au sein des SpA qui est en partie hétérogène ou diversifié et présente des similitudes (présentation clinique, niveau d'activité, retentissement global) avec la SA, mais également certaines différences, comme la tendance à la prédominance féminine, le moindre retentissement fonctionnel et également le caractère moins inflammatoire. À cet égard, il convient de parler de *spondyloarthrites axiales non radiographiques* au pluriel et non comme une simple maladie par-

tement caractérisée, homogène et isolée. Il s'agit d'un groupe de SpA Ax correspondant à des formes précoces ou récentes qui ont le potentiel d'évoluer (ou non) vers une forme avec des modifications structurales des sacro-iliaques. Cependant, l'histoire naturelle des SpA Ax nRx reste encore insuffisamment décrite (ce qui n'est pas forcément étonnant puisque son individualisation remonte à 8 ans) avec plusieurs schémas évolutifs (Fig. 3). Ce groupe de patients répond aux mêmes critères d'évaluation pour définir sa prise en charge et également aux mêmes principes thérapeutiques. Les agents anti-TNF $\alpha$  sont efficaces chez ces patients, mais ne sont indiqués que dans les formes avec signes objectifs d'inflammation c'est-à-dire celles qui sont le plus à risque d'évoluer vers une atteinte structurale des sacro-iliaques. Les patients du bras clinique sans aucun signe objectif inflammatoire sont en dehors du cadre de l'AMM des anti-TNF $\alpha$  et ne répondront pas bien ou pas à ces agents biologiques. Des données complémentaires sont donc nécessaires, notamment en ce qui concerne la définition des SpA Ax pour éviter d'inclure abusivement des patients dans le bras clinique, mais également sur leur suivi à long terme pour disposer d'un aperçu plus global du potentiel évolutif de ce groupe d'affections. ■

✱ L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt avec la rédaction de cet article.

## MOTS-CLÉS

Spondyloarthrites, Sacroiliaques, Critères ASAS

## KEYWORDS

Spondyloarthritis, Sacroiliacs, ASAS Criteria



## Bibliographie

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017 ; 390 : 73-84.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 777-83.
3. Sieper J, van der Heijde D. Review : Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 543-51.
4. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1520-7.
5. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 1958-63.
6. Stobodin G, Eshed I. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Isr Med Assoc J* 2015 ; 17 : 770-6.
7. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014 ; 28 : 663-72.
8. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ; 65 : 1299-306.
9. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci* 2013 ; 345 : 431-6.
10. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1356-65.
11. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 717-27.
12. Wallis D, Haroon N, Ayeaser R et al. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol* 2013 ; 40 : 2038-41.
13. Ciurea A, Scherer A, Exer P et al. Tumor necrosis factor inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 3096-106.
14. Jeong H, Yoon JY, Park EJ et al. Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: a comparison with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2015 ; 18 : 661-8.
15. Malaviya AN, Kalyani A, Rawat R, Gogia SB. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis* 2015 ; 18 : 736-41.
16. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 ; 64 : 1415-22.
17. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open* 2015 ; 1 : e000053.
18. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011 ; 78 : 598-603.
19. Sieper J, Hu X, Black CM et al. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017 ; 46 : 746-53.
20. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015 ; 44 : 556-62.
21. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol* 2012 ; 24 : 363-9.
22. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH et al. Undifferentiated spondylarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2001 ; 20 : 201-6.
23. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010 ; 37 : 1195-9.
24. Schattenkirchner M, Krüger K. Natural course and prognosis of HLA-B27-positive oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 1987 ; 6 : 83-6.
25. Sany J, Rosenberg F, Panis G, Serre H. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: followup of 23 patients. *Arthritis Rheum* 1980 ; 23 : 258-9.
26. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1369-74.
27. Dougados M, Sepriano A, Molto A et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 1823-8.
28. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 1415-21.
29. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 1953-8.
30. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3413-8.
31. Gong Y, Zheng N, Chen SB et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1399-406.
32. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016 ; 12 : 282-95.
33. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 978-91.
34. Ward MM, Deodhar A, Akl EA et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 282-98.
35. Smolen JS, Braun J, Dougados M et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 6-16.
36. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017 ; 56 : 95-102.
37. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 101-7.
38. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 7 : CD010952.
39. Toussiot R. Spondyloarthritis. Ce qui a changé. *Rhumatos* 2016 ; 13 : 268-80.
40. Barkham N, Keen HL, Coates LC et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 946-54.
41. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondyloarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1981-91.
42. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 815-22.
43. Landewé R, Braun J, Deodhar A et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 39-47.
44. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 2091-102.
45. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015 ; 67 : 2702-12.
46. Callhoff J, Sieper J, Weiß A et al. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1241-8.
47. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 817-23.
48. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 791-4.
49. Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F et al. The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 2649-56.
50. Ruderman E, Starnd V, Joshi A et al. Spondyloarthritis epidemiology and burden phase 2 (SPEED 2) study. Disease progression in axial spondylarthropathy (SpA) (Abstract). *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : S1052-3.

# RHUMATOS TV

L'ACTUALITÉ EN VIDÉO by RHUMATOS



CONTENU RÉGULIÈREMENT  
MIS À JOUR



ARTICLES ASSOCIÉS SUR  
RHUMATOS.FR



AVIS  
D'EXPERTS

## DÉCOUVREZ LA RUBRIQUE PROFESSION :

Pourquoi ont-ils choisi la rhumatologie ?

**Pr PASCAL  
RICHETTE**  
Paris



C'est une affaire de (deux) rencontres qui vont mener le Pr Richette à la rhumatologie.

**Pr DANIEL  
WENDLING**  
Besançon



Grace (entre autres) au service militaire, le Pr Wendling ne suivra pas sa première envie de traumatologie...

**Dr HENRI  
LELLOUCHE**  
Paris



D'abord friand d'orthopédie, un stage en rhumatologie et une rencontre vont être révélateurs pour le Dr Lellouche.

**Pr HANG-  
KORNG EA**  
Paris



C'est pendant son stage d'externat qu'une rencontre va faire naître la vocation du Pr Ea pour la rhumatologie.

**Pr FRANÇOISE  
LAROCHÉ**  
Paris



Pendant le 1<sup>er</sup> semestre de l'internat, Le Pr Laroche découvre la rhumatologie dans un service de rééducation...

**Pr YVES  
HENROTIN**  
Liège



C'est par passion pour toutes les pathologies rhumatologiques que le Pr Henrotin a choisi cette spécialité.

# ARTHROSE

## De nouvelles cibles thérapeutiques à confirmer



Dr Augustin Latourte\*

### LES AVANCÉES DE 2017

#### ■ NOUVELLE FORME DE TRIAMCINOLONE À LIBÉRATION PROLONGÉE

À l'aube de 2018, l'arthrose manque encore de traitements spécifiques à visée symptomatique, ou structurale. Les avancées scientifiques dans le domaine de la pharmacologie ont permis le développement d'une **nouvelle forme de triamcinolone à libération prolongée, FX006**. Dans cette formulation, l'acétonide de triamcinolone est encapsulée dans des microsphères d'acide polylactique-co-glycolique (PLGA), permettant ainsi un délitement progressif et, en conséquence, une efficacité prolongée par rapport à la forme classique, à dose comparable. Un essai de phase IIb comparant une injection de FX006 (16 ou 32 mg) à un placebo salin dans la gonarthrose a échoué sur le critère primaire (amélioration de la douleur à 12 semaines), mais a montré une amélioration significative à 11 et 13 semaines (1). Un essai de phase III demandé par la FDA (*Food and Drug Administration*) a montré, cette fois, une réduction significative de la douleur à 12 semaines par rapport au pla-

cebo, amélioration qui n'était toutefois pas différente de la forme traditionnelle de triamcinolone injectable. Néanmoins, devant ces résultats, la FDA a accordé l'autorisation de mise sur le marché de FX006 dans le traitement de la gonarthrose cette année, et l'autorisation européenne est en attente.

#### ■ LES CORTICOÏDES DANS LA GONARTHROSE

Malgré leur effet symptomatique, les corticoïdes injectables sont au cœur d'un débat concernant leur tolérance à long terme depuis la publication, cette année dans le *JAMA*, d'un essai randomisé contrôlé étudiant **les effets de l'acétonide de triamcinolone à libération immédiate** dans la gonarthrose. Dans cet essai, 140 patients avec gonarthrose et signes d'inflammation synoviale à l'échographie étaient randomisés de façon à recevoir une injection de triamcinolone ou de placebo tous les 3 mois pendant 2 ans, quels que soient les symptômes. Cette étude a montré que les injections répétées de corticoïdes étaient associées à une plus grande diminution du volume du cartilage (mesuré en IRM), et donc à un effet structural néfaste à long terme sans pour autant améliorer les symptômes à 2 ans par rapport au placebo (2). Cette étude vient confirmer les pressentiments

d'un rôle potentiellement anabolique des corticoïdes sur le cartilage dans les études précliniques, et remet donc en question le positionnement des corticoïdes injectables dans la stratégie thérapeutique dans la gonarthrose.

#### ■ DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

Enfin, de nouvelles cibles thérapeutiques ont soulevé quelques espoirs dans l'arthrose, au premier rang desquelles **la voie Wnt dont une petite molécule inhibitrice, SM04690**, a fait l'objet d'un essai de phase I dans la gonarthrose, publié cette année (3). La voie Wnt est une cible de choix dans l'arthrose, puisqu'elle est fortement impliquée dans la dégradation du cartilage et dans les remodelages de l'os sous-chondral. Cette étude de l'injection intra-articulaire de SM04690 dans la gonarthrose a montré des résultats en demi-teinte, avec notamment l'absence d'effet à la dose la plus forte (0,23 mg contre 0,03 ou 0,07 mg). En revanche, elle montrait des signaux positifs sur la douleur, mais également sur l'évolution radiographique, avec un maintien, voire une augmentation de l'épaisseur de l'interligne articulaire, suggérant donc un possible effet structural de cette molécule. Un essai de phase II, évaluant une injection intra-

\*Service de rhumatologie, Hôpital Lariboisière, Paris



articulaire unique de SM04690 à 52 semaines et présenté lors du congrès de l'ACR 2017 à San Diego, a montré également des résultats mitigés, mais d'autres essais de phase II et un essai de phase III sont en cours.

### LES ESPOIRS EN 2018

L'année 2018 devrait être celle de nouveaux essais randomisés contrôlés dans l'arthrose, et notamment dans la gonarthrose. Ainsi, les résultats des essais de phase II de SM04690, l'inhibiteur de la voie Wnt, devraient être publiés prochainement. D'autres cibles devraient émerger, comme le **le FGF18** dont une forme recombinante, la sprifermine, pourrait avoir un ef-

fet anabolique sur le cartilage, et stopper, voire inverser, la courbe de l'évolution structurale au cours de l'arthrose, jusqu'alors irréversiblement orientée vers la dégradation. Enfin, **l'autorisation de mise sur le marché européen du FX006** est en attente, et une décision pourrait être prise cette année. Reste à savoir à quels patients ces traitements prometteurs pourront être proposés et sur quels critères. Dans ce sens, de grands efforts sont faits pour **mieux phénotyper les malades afin d'optimiser la prise en charge de l'arthrose**, maladie dont le nom regroupe en réalité des entités très diverses, tant dans les mécanismes physiopathologiques que dans le pronostic à long terme. Il ne fait aucun

doute que la vision de l'arthrose va être considérablement bouleversée dans les prochaines années ! ■

✱ L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt.

### MOTS-CLÉS

Arthrose, Triamcinolone, Corticoïdes, Voie Wnt, Sprifermine



### Bibliographie

1. Conaghan PG, Cohen SB, Berenbaum F et al. Brief Report : A Phase IIb Trial of a Novel Extended-Release Microsphere Formulation of Triamcinolone Acetonide for Intraarticular Injection in Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018 ; 70 : 204-11.
2. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 ; 317 : 1967-75.
3. Yazici Y, McAlindon TE, Fleischmann R et al. A novel Wnt pathway inhibitor, SM04690, for the treatment of moderate to severe osteoarthritis of the knee: results of a 24-week, randomized, controlled, phase 1 study. *Osteoarthritis Cartilage* 2017 ; 25 : 1598-606.

**Retrouvez et commandez tous les numéros de 2015, 2016 et 2017 et des années précédentes sur le site : [www.rhumatos.fr](http://www.rhumatos.fr)**



## Bulletin d'abonnement

- **Déductible de vos frais professionnels dans son intégralité**
- **Pris en charge par le budget formation continue des salariés**

À nous retourner accompagné de votre règlement à : Expressions Santé  
2, rue de la Roquette - Passage du Cheval Blanc, Cour de Mai - 75011 Paris  
Tél. : 01 49 29 29 29 - E-mail : [rhumatos@expressiongroupe.fr](mailto:rhumatos@expressiongroupe.fr)

### ✓ Je m'abonne

+ **Version papier** (10 numéros)

+ **Accès gratuit au site** (6 ans d'archives)

+ **Version tablette**

☐ **Abonnement 85 € TTC** (au lieu de 130 € prix au numéro)

☐ **Institutions 120 € TTC**

☐ **Étudiants 45 € TTC** (joindre photocopie de la carte d'étudiant)

**Frais de port (étranger et DOM-TOM)**

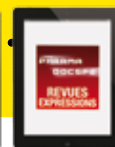
☐ + 13 € par avion pour les DOM-TOM et l'UE ☐ + 23 € par avion pour l'étranger autre que l'UE



10 numéros



**Version Internet**  
(plus de 6 ans d'archives)



**Application pour tablettes**  
iPad & Android

☐ Pr ☐ Dr ☐ M. ☐ Mme

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse d'expédition : .....

.....

Code postal : ..... Ville : .....

Tél. : .....

Mail : .....

### Règlement :

☐ Chèque à l'ordre d'Expressions Santé

☐ Carte bancaire N° : .....

Expire le : ..... Cryptogramme : .....

Signature obligatoire ▼



# RHUMATISME PÉDIATRIQUE

Uvéites dans l'AJI, Ehlers Danlos, etc.



Pr Valérie Devauchelle-Pensec\*

## Introduction

L'année 2017 aura été riche en rhumatologie pédiatrique et marquée par la publication d'essais concernant le traitement des uvéites, en particulier dans l'AJI. Cette atteinte est souvent sévère avec des possibilités thérapeutiques très restreintes en dehors de la corticothérapie alors que les complications peuvent être lourdes. En parallèle, l'adalimumab a obtenu une AMM en France pour le traitement des uvéites postérieures et récemment dans les uvéites pédiatriques.

L'AJI a également bénéficié d'essais thérapeutiques permettant d'affiner la stratégie et l'offre thérapeutique avec un essai d'évaluation de l'efficacité du méthotrexate dans les formes précoces oligoarticulaires de l'AJI et une validation d'efficacité du golimumab dont la demande de rembourse-

ment est en cours en France. Le suivi de l'atteinte structurale est très peu réalisé dans l'AJI.

Une étude française a permis de préciser la place de la radiographie au sein des différentes entités de l'AJI en situation de diagnostic ou de suivi. Il s'agit d'un travail collaboratif entre les trois sociétés savantes (pédiatrique, rhumatologique et radiologique) directement impliquées dans la prise en charge de ces enfants.

Enfin, un travail international d'importance a permis de classer les syndromes d'Ehlers Danlos, basé sur les connaissances génétiques et sur les caractéristiques cliniques. Le seul écueil reste encore la forme hyperlaxe, dont la définition est plus difficile, mais mieux encadrée grâce à ce travail.

## LES AVANCÉES DE 2017

### ■ PREUVE D'EFFICACITÉ DE L'ADALIMUMAB DANS LES UVÉITES ET NOUVEAUX ESPOIRS THÉRAPEUTIQUES

Au sein des sept entités différentes regroupées sous le terme AJI, il existe, en cas de présence d'anticorps antinucléaires sans spécificité, des risques d'uvéite, communément appelée à "œil blanc". Bien que ce terme soit assez inapproprié, il signifie que ces uvéites sont asymptomatiques par opposition aux uvéites à "œil rouge" des spondyloarthrites juvéniles. Les traitements de l'uvéite

reposent sur la corticothérapie locale, intraoculaire ou générale, sur le méthotrexate et sur certains anti-TNFs mais sans qu'il n'y ait eu d'études randomisées démontrant leur efficacité. Mais plus de 38 % des patients vont développer des complications sévères. L'uvéite antérieure est la principale manifestation extra-articulaire observée dans l'AJI, elle affecte de 10 à 15 % des patients. Les principaux facteurs de risque sont la présence d'anticorps antinucléaires, le sexe féminin, le jeune âge et le début oligoarticulaire de l'arthrite.

#### ➤ Étude SYCAMORE

En 2017, plusieurs études ont été publiées, permettant de confirmer

d'une part l'efficacité de l'adalimumab et d'autre part proposant d'autres pistes thérapeutiques qui demanderont à être confirmées dans le futur. L'adalimumab a obtenu une AMM pour les uvéites postérieures de l'adulte et pour les uvéites de l'enfant.

SYCAMORE est l'étude "princeps" multicentrique randomisée en aveugle contre placebo, réalisée en Angleterre, qui a permis de démontrer l'efficacité et la bonne tolérance de l'adalimumab chez des enfants ayant une uvéite active dans le cadre d'une AJI. Les patients sous une dose stable de méthotrexate ont été randomisés (2 : 1) pour recevoir de l'adalimumab (20 ou 40 mg selon leur poids, toutes les

\*Service de rhumatologie, CHU de Brest

2 semaines en sous-cutané) ou un placebo. Les patients suivaient ce traitement 18 mois ou jusqu'à la rechute. L'objectif primaire était le temps jusqu'à la rechute, celle-ci étant définie par un score multifactoriel d'inflammation oculaire basé sur la nomenclature standardisée des uvéites (SUN : *Standardization of Uveitis Nomenclature criteria*). La principale critique de cette étude a été l'arrêt après 90 inclusions et non les 114 prévues initialement du fait d'un résultat positif. 332 patients ont été screenés, 242 ne remplissaient pas les critères d'inclusions, montrant la difficulté d'inclure dans ce type de pathologie, 60 patients ont donc été traités par adalimumab et 30 par placebo. Neuf patients du groupe adalimumab (15 %) et 7 du groupe placebo (23 %) sont sortis d'étude pour d'autres raisons qu'une poussée de la maladie. La majorité des patients inclus présentait une AJI de forme oligoarticulaire persistante (environ 60 %) ou une oligoarthritis extensive (23 %). Au final, l'ajout de l'adalimumab au méthotrexate a significativement retardé l'échec au traitement comparativement au placebo (HR 0,25 ; IC95% 0,12 à 0,49 ;  $p < 0,0001$ ). Au cours de la période de suivi de 18 mois, le temps médian d'échec au traitement (de rechute) n'a pas été atteint dans le groupe adalimumab alors qu'il était de 24,1 semaines (IC95% 12,4 à 8) dans le groupe placebo. Au total, il y a eu 16 échecs de traitement sur 60 (27 %) dans le groupe traité par adalimumab contre 18/30 (60 %) dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). Les événements indésirables étaient plus fréquents dans le groupe adalimumab + méthotrexate que dans le groupe placebo + méthotrexate (10,07 événements patient-année/6,51). Ainsi l'association adalimu-

mab + méthotrexate a été plus efficace que le méthotrexate seul pour contrôler l'inflammation intra-oculaire et pour diminuer le nombre de poussées d'uvéite, tout en entraînant plus d'effets secondaires.

• Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al. SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1637-46.

### > Étude ADJUVITE

Dans l'étude ADJUVITE, les patients inclus présentaient une uvéite associée à une AJI ou une uvéite antérieure idiopathique. L'état inflammatoire de l'œil a été évalué par photométrie au laser, nécessitant un équipement ophtalmologique très particulier. L'étude française et multicentrique a été randomisée 1 : 1. Les patients inclus avaient plus de 4 ans et présentaient une uvéite chronique antérieure (définie par une inflammation d'au moins 30 photons/ms au laser), associée à une AJI ou idiopathique ainsi qu'une réponse inadéquate à un traitement local par topique de corticoïde et par méthotrexate à la dose de 0,3 à 0,6 mg/kg/sem depuis au moins 3 mois. L'étude était conduite en aveugle de l'inclusion à M2, puis en ouvert pendant 10 mois. L'objectif primaire était mesuré à 2 mois, défini comme une réduction d'au moins 30 % de l'inflammation oculaire en laser et sans aggravation du nombre de cellules ou du taux de protéines dans le vitré (classification SUN) au niveau de l'œil ayant le plus mauvais score à l'inclusion. Seuls 32 patients ont pu être inclus dans l'étude. Deux patients ont été exclus *a posteriori* dans

le groupe adalimumab, car ils n'avaient pas un seuil d'inflammation suffisant à la visite d'inclusion. Cinq patients ont quitté l'étude prématurément, quatre dans le groupe adalimumab et un dans le groupe placebo.

À 2 mois, en intention de traiter, il y avait donc 9/16 réponders (56 %) dans le groupe adalimumab et 3/15 (20 %) dans le groupe placebo ( $p = 0,038$ , Test X2 ; un risque relatif [RR] de 2,81 [95 % CI 0,94 à 8,45]).

En analyse per protocole (deux non réponders dans le groupe adalimumab du fait de la violation des critères d'inclusion [flare < 30 photons/ms]), il y avait 9/14 réponders (64 %) dans le groupe adalimumab et 3/15 (20 %) sous placebo ( $p = 0,015$ , X Test X2 ; RR = 3,21 [95 % CI 1,09 à 9,51]). L'amélioration apparaissait pour 50 % des patients sous adalimumab dès le premier mois. Trente patients ont été inclus dans l'étude ouverte, un seul a présenté une poussée de son uvéite. L'adalimumab a donc permis une amélioration de l'inflammation de la chambre antérieure d'environ 30 %. Les données de cette étude sont limitées par le petit nombre de patients inclus, mais confortent malgré tout celles de l'étude SYCAMORE et permettent d'augmenter l'arsenal thérapeutique des uvéites de l'enfant dont le pronostic est parfois sévère.

• Quartier P, Baptiste A, Despert V et al. ADJUVITE Study Group. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2017 Dec 23. pii : annrheumdis-2017-212089. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212089.

### ■ TOCILIZUMAB DANS LES FORMES SÉVÈRES D'UVÉITES DES AJI RÉFRACTAIRES AUX ANTI-TNFS

D'autres thérapeutiques ont donc été testées. En effet, certains patients ne répondent pas aux traitements classiques ou peuvent y échapper secondairement. Les données concernant l'utilisation d'autres molécules dans les formes les plus sévères de ces uvéites sont donc indispensables. Dans un travail rétrospectif espagnol, les auteurs ont colligé les observations de 25 patients ayant une AJI et traités par tocilizumab pour une uvéite sévère résistante aux traitements immunosuppresseurs conventionnels et aux anti-TNFS. Leurs patients étaient âgés en moyenne de  $18,5 \pm 8,3$  ans. Vingt-deux présentaient une uvéite bilatérale. Les patients ont reçu du tocilizumab à 8 mg/kg en intraveineux toutes les 4 semaines en moyenne. Après 6 mois de traitement, 79,2 % avaient une amélioration de l'atteinte de la chambre antérieure et 88,2 % une amélioration après un an de traitement. Après un an de suivi, une rémission complète était décrite chez 19/25 patients, associée à une réduction significative de la dose de corticoïdes.

Au total, bien que rétrospective, cette étude propose une éventuelle autre option thérapeutique qui sera à confirmer sur la base d'une étude randomisée.

• Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2017 ; 69 : 668-75.

### ■ LES TRAITEMENTS DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE (AJI)

#### > Efficacité modeste du méthotrexate au cours de l'oligoarthrite juvénile idiopathique de forme non extensive

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) regroupe 7 maladies différentes. Il s'agit de pathologies rares, mais non exceptionnelles. Parmi elles, l'oligoarthrite est la forme la plus fréquente et la plus spécifique de l'enfant. Elle atteint préférentiellement les filles dès l'âge de 2 ans. Bien qu'elle soit considérée comme le sous-type d'AJI ayant le meilleur pronostic, un certain nombre de patients vont présenter des atteintes articulaires sévères et 25 % des patients vont présenter au cours des deux premières années d'évolution une atteinte extensive, atteignant plus de cinq articulations, où l'atteinte structurale est plus fréquente. Les infiltrations de corticoïdes en intra-articulaire sont communément utilisées dans la prise en charge de l'oligoarthrite avec une bonne efficacité, mais elles doivent parfois être répétées lors de poussées au sein de la même articulation. Le méthotrexate est la pierre angulaire du traitement de fond des AJI et en particulier de l'oligoarthrite juvénile de forme extensive.

#### Objectifs et protocole de l'étude

Les auteurs de cette étude avaient pour objectif d'évaluer si l'instauration précoce du méthotrexate dans l'oligoarthrite, en même temps que la réalisation des injections intra-articulaires (CIA+MTX) de corticoïdes, pouvait permettre de diminuer la récurrence sans augmenter les événements indési-

rables comparativement à l'infiltration seule (CIA). Cette étude a été réalisée dans dix hôpitaux italiens. Les patients devant bénéficier d'une injection de corticoïdes intra-articulaire étaient inclus. Les patients étaient randomisés pour bénéficier soit du traitement local seul, soit du traitement local associé au méthotrexate. L'injection était réalisée avec de l'hexacétonide de triamcinolone pour les grosses articulations ou de l'acétate de méthylprednisolone pour les petites articulations. Aucune injection n'a été réalisée sous échographie. Le méthotrexate était administré per os à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> (maximum 20 mg), une fois par semaine, associé à de l'acide folique, le jour suivant la prise de méthotrexate. L'évaluation clinique était réalisée à 1, 3, 6 et 12 mois. L'objectif primaire était l'absence de récurrence d'arthrite définie cliniquement (gonflement, douleur, limitation) à 12 mois sur l'ensemble des articulations infiltrées.

#### Résultats de l'étude

Au total, 226 patients ont été analysés, 207 ont été randomisés (et inclus dans l'analyse des résultats en intention de traiter), 102 dans le groupe CIA, et 100 ont terminé l'étude, 102 dans le groupe combinaison de traitement (CIA+MTX) et 92 ont terminé l'étude. À 12 mois, cette étude montre en intention de traiter, que 35 (34 %) des patients du groupe CIA et 41 (39 %) du groupe CIA+MTX étaient en rémission sur le site injecté ( $p = 0,48$ ). Dix-huit (18 %) du groupe CIA et 21 (20 %) du groupe CIA+MTX étaient en rémission sur le site injecté, mais présentaient une nouvelle poussée d'arthrite sur un autre site.

La proportion de patients ayant une maladie inactive était également similaire dans les deux groupes (26,5 % groupe CIA vs 36 % groupe CIA+MTX,  $p = 0,13$ ). En revanche, le temps avant une nouvelle poussée était plus long dans le groupe MTX, avec une médiane de 10,1 mois dans le groupe CIA+MTX et de 6 mois dans le groupe CIA. Ainsi, dans cette étude, l'objectif primaire calculé en intention de traiter n'est pas atteint, mais les analyses après imputation montrent une rémission plus longue sous MTX. Les auteurs font remarquer que le nombre important de patients sortis d'étude à la phase initiale dans le groupe MTX a pu statistiquement masquer une partie de l'efficacité. Ces résultats montrent donc que dans l'oligoarthrite non extensive débutante, l'instauration du MTX peut être retardée sans faire courir de risques majeurs de poussées pour le patient. Elle montre aussi l'intérêt des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes et leur bonne tolérance.

• Ravelli A, Davi S, Bracciolini G et al. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 909-16.

**> Efficacité du golimumab dans le traitement de l'AJI polyarticulaire active : résultats d'un essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle**

Le golimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé formant des complexes stables à

forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaires et solubles du TNF-alpha humain empêchant la liaison du TNF-alpha à ses récepteurs. Cette biothérapie a démontré son efficacité chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique et de rectocolite hémorragique. L'étude GO-KIDS a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du golimumab administré en sous-cutané chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI p) facteurs rhumatoïdes négatifs ou positifs et en échec au méthotrexate.

**Étude en 3 phases**

L'étude randomisée, réalisée en double aveugle contre placebo dans 33 centres répartis dans 12 pays comportait trois phases.

- La première phase, d'une durée de 16 semaines, était en ouvert ; les patients recevaient du golimumab à la dose de 30 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (dose maximale : 50 mg) toutes les 4 semaines, la réponse était mesurée en critères ACR pédiatrique 30.

- À la semaine 16, les réponders étaient inclus dans la phase 2, cette fois en double aveugle (golimumab poursuivi ou placebo), l'objectif primaire à la semaine 48 était l'absence de poussée en ACR pédiatrique 30.

- Ensuite, les patients entraient dans la troisième phase avec un suivi en ouvert de tous ceux qui bénéficiaient alors du traitement par golimumab.

Pour être inclus, les patients devaient avoir une maladie active définie par la présence de cinq articulations "actives" (gonflement,

douleur ou limitation à la mobilisation) malgré plus de 3 mois de traitement par méthotrexate. Les AINS et de faibles doses de corticoïdes étaient autorisés.

**Résultats**

L'immunogénicité et la pharmacocinétique du golimumab ont aussi été évaluées au cours de l'étude. Au total, 173 patients ont été inclus dans la phase 1 et 154 (89 %) l'ont terminée et ont été randomisés pour la phase 2 (76 pour le placebo et 78 pour le golimumab), puis 145 (84 %) ont participé à la phase 3. Cette dernière a été interrompue prématurément par le sponsor.

**Au cours de la phase 1**, les taux de réponders en ACR pédiatriques 30/50/70/90 ont augmenté au cours du temps et étaient à la semaine 16 de 154/173 (89 %) pour l'ACR 30, de 137 (79,2 %), de 114 (65,9 %) et de 63 (36,4 %) pour les ACR pédiatriques 50/70/90. 59 (34,1 %) avaient une maladie cliniquement inactive.

**Par contre, concernant la phase 2**, l'objectif primaire de l'étude n'a pas été atteint et le pourcentage de patients présentant une poussée était similaire dans les deux groupes :

- placebo vs golimumab :  $36/76 = 47,4 \%$  vs  $32/78 = 41 \%$  ;  $p = 0,41$ .

Il n'y avait pas non plus de différence à la semaine 48 entre les deux groupes concernant la rémission :

- placebo vs golimumab : 11,8 % vs 12,8 % ;  $p = 0,84$ .

**Tolérance**

Concernant la tolérance, elle était similaire dans les deux groupes de traitement au cours de la phase 2 et ont surtout été rapportées des infections, notamment des voies

aériennes supérieures. Il n'y avait quasiment pas de réaction suite à l'injection. En dehors des effets déjà connus des anti-TNFs, il est à noter qu'une patiente de 18 ans a présenté une sclérose en plaques considérée comme liée au traitement et dont les symptômes ont régressé à l'arrêt du golimumab. 46,8 % (72/154) des enfants du groupe golimumab ont développé des anticorps anti-médicament, les titres les plus élevés étant retrouvés chez les patients ayant les plus faibles concentrations en golimumab.

### Conclusion

En conclusion, dans cette étude le golimumab a montré une efficacité à contrôler l'AJI active dans la phase en ouvert, cependant, dans la phase randomisée, il n'y a pas eu de différence en termes de poussées quel que soit le groupe de traitement. Cette absence d'effet peut être expliquée par le fait que l'ensemble des patients ayant été traité par golimumab avant la randomisation, une forte rémanence du produit dans les deux groupes ensuite ne permet pas de mettre en évidence de différence entre les deux groupes.

• Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018 ; 77 : 21-9.

### > Les biothérapies modifient les caractéristiques cliniques et biologiques du syndrome d'activation macrophagique de l'AJI systémique

Le syndrome d'activation macrophage (SAM) est une entité clinico-

biologique caractérisée par un état hyperinflammatoire lié à une dysrégulation de la réponse immunitaire, représentant une cause importante de morbidité et de mortalité en rhumatologie pédiatrique. Il s'agit d'une complication fréquente notamment de l'AJI systémique (FS-AJI) où 10 à 15 % des patients présentent ce type de complications malgré les traitements efficaces de ces FS-AJI par des biothérapies bloquant l'interleukine IL-1 ou l'IL-6. Malgré l'efficacité spectaculaire de ces biothérapies dans l'AJI systémique, le pourcentage de SAM semble non modifié, par contre, leur présentation clinique, elle, semble modifiée. Le blocage des récepteurs à l'IL-1 modifie l'expression des gènes de l'interféron gamma, ce dernier étant impliqué dans le déclenchement du SAM. Par ailleurs, le tocilizumab masquerait les signes cliniques du SAM. C'est pourquoi les auteurs ont tenté d'évaluer la performance des critères de classification du SAM publiés en 2016 chez les patients avec FS-AJI sous anti-IL1 et anti-IL6. Ces critères considèrent qu'un SAM est identifié chez un patient fébrile ayant une suspicion d'AJI systémique, une ferritine sérique > 684 ng/ml et au moins deux critères parmi :

- taux de plaquettes  $\leq 181 \times 10^9/\text{ml}$ ,
- ASAT (aspartate aminotransférase) > 48 IU/litre,
- triglycéridémie > 156 mg/dl,
- et fibrinogène  $\leq 360 \text{ mg/dl}$ .

Les auteurs ont réalisé une analyse systématique de la littérature concernant les cas rapportés de SAM chez les patients ayant une AJI systémique et traités par anti-IL1 ou anti-IL6. Ils ont recensé 18 publications initialement et au

total ont analysé les données de 35 patients sous canakinumab et de 56 patients sous tocilizumab.

### Résultats

Les critères de classification du SAM étaient moins souvent remplis par les patients sous tocilizumab que dans la cohorte sous canakinumab et comparativement également à une cohorte historique (56,7 %, 78,5 %, 84 %, ;  $p < 0,01$ ). Les patients ayant développé un SAM sous canakinumab avaient une tendance non significative à avoir de plus faibles taux de ferritine sérique comparativement à la cohorte historique (4 050 vs 5 353 ng/ml ;  $p = 0,18$ ), mais il n'y avait aucune autre différence concernant la présentation clinique ou biologique. En revanche, les patients sous tocilizumab étaient moins souvent fébriles, avaient de plus faibles taux de ferritine (1 152 vs 5 353 ng/ml ;  $p < 0,001$ ).

Les autres caractéristiques étaient plus prononcées sous tocilizumab comme une thrombopénie plus importante, un plus faible taux de fibrinogène et des enzymes hépatiques plus élevées. En termes de mortalité, il n'y avait pas de différence dans les groupes traités par canakinumab ou tocilizumab par rapport à la cohorte historique.

Les nouveaux critères de classification du SAM sont donc à utiliser en intégrant ces réserves lorsque les patients sont sous biothérapie, ceci afin de ne pas méconnaître d'authentiques SAM.

• Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J et al. Biologic therapy modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2017. doi: 10.1002/acr.23277.



## ■ LES RECOMMANDATIONS RADIOGRAPHIQUES DANS L'AJI

L'évaluation structurale dans les différentes formes d'AJI est peu codifiée, que ce soit au diagnostic ou pour la surveillance. Il existe chez l'adulte des recommandations de surveillance radiographique claires dans la polyarthrite rhumatoïde. Certaines formes d'arthrite juvénile ont un potentiel destructeur similaire. Pourtant, les radiographies ne sont pas nécessairement pratiquées de façon régulière pour ces jeunes patients, en partie par crainte d'irradiations trop fréquentes. Un groupe de quinze experts français pédiatres, rhumatologues, radiologues pédiatriques s'est donc réuni, avec le concours de représentants d'associations de patients, pour proposer des recommandations pragmatiques d'indication des radiographies standard, pour le diagnostic et le suivi des différentes formes d'AJI (arthrite systémique juvénile exceptée). Ce groupe a élaboré une série de questions de recherche, à laquelle une revue de la littérature a permis d'apporter des éléments de réponse. En raison des classifications mouvantes, et de la relative pauvreté des données pour les formes les plus rares d'AJI, il n'a pas toujours été possible de trouver dans la littérature des données précises. Au vu des ressources bibliographiques, et de leur expérience, les experts ont formulé une série de recommandations, qui a ensuite été soumise à l'évaluation d'un panel plus large d'experts francophones indépendants. Les propositions révisées ont ensuite été soumises à un vote Delphi de l'ensemble des experts, le degré d'accord avec ces propositions étant évalué sur

une échelle de 0 à 10.

Trente et une recommandations ont été formulées (1), se rapportant aux indications des radiographies pour chaque forme d'AJI. Celles-ci sont pondérées par le risque structural, qui diffère selon les formes de la maladie. Ainsi, il existe des preuves indiscutables que les arthrites juvéniles polyarticulaires à facteurs rhumatoïdes positifs ont un potentiel destructeur important, à l'instar de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Pour ces formes, on préconise des radiographies systématiques des articulations périphériques à risque (mains, pieds, poignets), au diagnostic, à un an d'évolution, et à la fin de la croissance (lors de la transition). Dans les formes polyarticulaires (d'emblée, ou dans les formes oligoarticulaires extensives) sans facteurs rhumatoïdes, la même attitude est préconisée en cas de facteurs de risque structural : arthrite distale et symétrique, syndrome inflammatoire, atteinte des poignets. Dans les formes oligoarticulaires limitées en revanche, le risque structural est moindre, et les radiographies ne sont pas recommandées systématiquement en cas d'évolution favorable. Il existe certainement une place pour l'échographie dans la surveillance de ces patients, technique dont la validation fait actuellement l'objet de travaux (2). Pour l'imagerie du squelette axial et des articulations coxofémorales, la radiographie, plus irradiante et moins performante que l'IRM, n'est pas la technique de première intention.

Ce travail rappelle la nécessité d'une surveillance structurale dans l'AJI, et fait toute sa place à la radiographie standard, examen facilement accessible, et riche

d'informations. Il s'inscrit dans un effort de standardisation des examens d'imagerie, avec l'établissement de critères consensuels d'interprétation (3).

1. Marteau P, Adamsbaum C, Rossi-Semerano L et al. Conventional Radiography in Juvenile Idiopathic Arthritis: Joint Recommendations from the French Societies for Rheumatology, Radiology, and Paediatric Rheumatology. *European Radiology*, In Press, 2018.

2. Terslev L, Iagnocco A, Bruyn GAW et al. The OMERACT Ultrasound Group: A Report from the OMERACT 2016 Meeting and Perspectives. *J Rheumatol* 2017 ; 44 : 1740-3.

3. Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P et al. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1946-57.

## ■ NOUVELLE CLASSIFICATION DES SYNDROMES D'EHLER DANLOS

Les syndromes d'Ehlers Danlos (EDS) sont un groupe hétérogène cliniquement et génétiquement de pathologies génétiques du tissu conjonctif caractérisés par une hyperlaxité articulaire, une hyperextensibilité cutanée et une fragilité tissulaire. La classification de Villefranche publiée en 1997 définissait six sous-types et, pour certains d'entre eux, des mutations génétiques ont été identifiées depuis, codant principalement pour des gènes de structure et fonction du collagène, rendant la classification de Villefranche en partie obsolète. Un consortium international a donc travaillé à proposer des nouveaux critères de

classification qui identifient treize sous-types dont la confirmation est génétique pour la grande majorité d'entre eux. Le nombre s'est élargi, car des syndromes rares, parfois frontière avec des formes de myopathies ou des dysplasies ont été adjoints, car la présentation clinique des patients est celle d'un EDS. Cette classification reste basée sur la présentation clinique. En parallèle, les critères du SED avec hyperlaxité ont été précisés afin de le différencier des autres syndromes d'hyperlaxité. Les treize formes sont donc :

- la forme classique,
- la forme pseudo-classique,
- la forme cardiaque,
- la forme vasculaire,
- la forme hyperlaxe,
- la forme avec arthrochlasie,
- la forme dermatopraxique,
- la forme avec cyphoscoliose,
- le syndrome Brittle Cornea,
- l'EDS spondylodysplastique,
- l'EDS avec contracture musculaire,
- l'EDS myopathique,
- l'EDS periodontal.

Du fait de la grande hétérogénéité des EDS, la confirmation

diagnostique repose pour la plupart d'entre eux sur la confirmation moléculaire, exceptée pour la forme EDS hyperlaxe où malheureusement le diagnostic reste clinique en l'absence de mutation identifiée actuellement. Cependant, les auteurs ont redéfini les signes critères devant faire retenir ce diagnostic ainsi que les signes ne pouvant être considérés comme associés ; ceci, afin d'éviter des surdiagnostics qui sont fréquents dans cette forme d'EDS. Ce travail est donc d'importance et permet d'uniformiser les définitions des différents syndromes d'Ehlers Danlos en se basant sur leur présentation clinique et sur leur marqueur génétique.

• Malfait F, Francomano C, Byers P et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017 ; 175 : 8-26.

### LES ESPOIRS EN 2018

En 2018, les attentes dans l'AJI sont surtout fondées sur une nouvelle classification qui permettrait d'homogénéiser la nomenclature et

la définition des pathologies entre enfants et adultes. Ceci permettrait une plus grande cohérence dans la prise en charge et ainsi de favoriser la transition des patients. Des études sont également en cours concernant les procédures d'arrêt des traitements, fréquemment proposées, notamment dans les formes oligoarticulaires. En effet, si le pourcentage de rechutes est connu chez les adultes, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, il n'y a pour l'instant que très peu de données chez l'enfant. Enfin, la définition des anomalies échographiques et l'utilité de cet examen dans la stratégie de diagnostic et d'adaptation thérapeutique sont inconnues en pédiatrie. Il sera intéressant, dans les années qui viennent, d'élaborer des stratégies thérapeutiques basées entre autres sur l'imagerie. ■

✕ L'auteur déclare les liens d'intérêt suivants :  
- interventions ponctuelles: Roche, Chugai, Pfizer, BMS, MSD, Novartis et  
- Board internationaux: UCB, Celgene

### MOTS-CLÉS

Méthotrexate, Uvéite, Recommandations radiographiques, AJI

## RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

### LOMBALGIE AIGUË À CHRONIQUE Une nouvelle ceinture plus adaptée aux femmes

**6 millions** de nouvelles consultations annuelles ont lieu pour cause de lombalgies aiguës à chronique. Si une personne souffrante sur deux est une femme, les ceintures proposées pour les soulager demeurent plus adaptées à la morphologie masculine. C'est pour cette raison que Cizeta Medicali a lancé la ceinture SL Lady avec une découpe anatomique spécifiquement adaptée à la morphologie féminine : taille plus fine et hanches plus larges. Ainsi, elle cible plus précisément la douleur et la soulage immédiatement, main-

tenant le dos dans une bonne posture, compatible avec une activité normale, tout en limitant les mouvements nocifs.

*La ceinture SL Lady est disponible en 5 tailles.*

*Prix moyen public constaté : 65 euros TTC, tarif de remboursement LPPR : 55,86 euros.*

*SL Lady est la version féminine de la gamme SL 500 et SL Thermo. SL Maternity, déjà commercialisée, a également été spécialement conçue pour la femme.*

✕ D'après un communiqué de presse de Cizeta Medicali de janvier 2018.

# COMMENT UNE FEMME CHOISIT-ELLE SON CONJOINT ?

Et quelles conséquences sur l'activité de la PR  
au cours de la grossesse ?



Pr Thierry Schaevebeke\*

Les biologistes considèrent que le grand bénéfice de la reproduction sexuée est de permettre aux animaux de s'adapter rapidement à la pression de sélection de l'environnement : le croisement entre mâles et femelles ayant des patrimoines génétiques distants augmente la capacité qu'aura leur progéniture à se défendre contre un plus large éventail de

pathogènes et de parasites (1), tandis que la consanguinité limite la diversité de la réponse immunitaire et augmente les risques de maladies génétiques. Les tabous culturels, concernant l'inceste par exemple, ont probablement une signification biologique. L'évolution de l'humanité aurait-elle modifié des comportements ancestraux ? Il n'en est rien !

## L'ODEUR CORPORELLE DE L'HOMME DÉTERMINE L'ATTIRANCE DE LA FEMME

La distribution de groupes HLA au sein de la population montre une diversité plus importante de combinaisons que ne le voudrait le simple hasard, laissant supposer que les couples se forment selon certains déterminants qui sont associés au phénotype HLA... (2, 3) L'analyse de la dissimilarité du phénotype HLA au sein de couples américains a confirmé cette influence du phénotype HLA dans le choix de son partenaire (4). Encore faut-il comprendre comment s'opère cette influence.

## ■ DES SOURIS ET DES HOMMES

Plusieurs études anciennes avaient montré que le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) influençait le choix du mâle par les souris femelles. Plus tard, il a été montré que l'olfaction de l'Homme lui permettait de différencier des souris appartenant à des souches pures de souris congéniques pour tous les loci exceptés ceux de classe I ou II du CMH... Si le nez de l'Homme lui permet de distinguer des souris qui ne diffèrent que par leur CMH, sa propre odeur corporelle pourrait-elle constituer un reflet de son phénotype HLA et guider l'attrait de la femme pour un géniteur au patrimoine génétique intéressant pour sa descendance ?

Cette étonnante question a conduit à l'expérience suivante : 49 étudiantes et 44 étudiants de l'université de Bern ont été sélectionnés

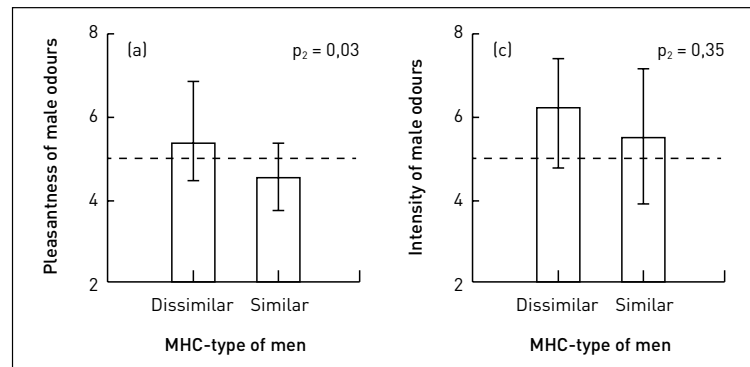
pour participer à l'étude. Ces étudiants étaient issus de formations diverses et ne se connaissaient pas. Ils ont dans un premier temps fait l'objet d'un typage HLA-A, B et DR. Il a ensuite été demandé aux garçons de porter le même t-shirt à même la peau deux nuits de suite en dormant seuls et en évitant toute exposition dans la journée à des odeurs fortes : pas d'application de parfum, éviction du tabac et de l'alcool, des aliments très odoriférants... Les t-shirts ont ensuite été récupérés et un code d'identification leur a été appliqué. Puis il a été demandé à chaque étudiante de sentir l'odeur de six t-shirts, trois appartenant à des garçons dont le phénotype HLA était très éloigné du leur, trois appartenant au contraire à des garçons au phénotype HLA plus proche. Les demoiselles devaient classer chaque t-shirt selon les critères olfactifs

\*Département de rhumatologie, centre de référence maladies auto-immunes rares, FHU ACRONIM, CHU de Bordeaux

suivants : intensité de l'odeur (0 à 10), caractère plaisant (0 à 10) et sexy de l'odeur (0 à 10). Les résultats sont édifiants (Fig. 1) : **les jeunes femmes perçoivent mieux l'intensité de l'odeur et trouvent plus agréable l'odeur corporelle de garçons dont le phénotype HLA est éloigné du leur !** À noter toutefois que cette différence était atténuée chez les jeunes femmes prenant une hormonothérapie contraceptive (5).

### ■ UNE ATTRAIANCE HLA À SENS UNIQUE

Les mêmes auteurs ont reproduit ces résultats sur un groupe plus conséquent d'étudiants, quelques années plus tard, montrant également l'influence d'autres facteurs tels que les expériences passées (odeur rappelant un ancien partenaire) et le statut hormonal de la femme (6). L'odeur corporelle de la femme se modifie par exemple et augmente son attractivité pour l'homme dans les 48 heures précédant l'ovulation (7). Des auteurs brésiliens ont également reproduit cette expérience, en évaluant toujours le lien entre le phénotype HLA et l'attraction de la femme pour l'odeur corporelle de l'homme, mais également l'attraction de l'homme pour l'odeur de la femme (8). Le lien avec le statut HLA ne fonctionne que pour la femme ! Ce résultat a été confirmé dans un travail plus récent conduit de nouveau à Bern : le phénotype HLA n'influence pas les préférences olfactives de l'homme, contrairement à la femme (9). **La science est donc là pour confirmer ce que tout le monde savait : c'est la femme qui choisit...** Ou alors l'homme poursuit d'autres objectifs que d'assurer la pérennité de sa descendance...



**FIGURE 1 - Perception par la femme de l'intensité de l'odeur corporelle de l'homme et de son caractère plaisant et sexy en fonction de l'éloignement du phénotype HLA.**

### ■ QUEL EST LE FACTEUR DÉTERMINANT DU CHOIX DU PARTENAIRE ?

Il y a quelques années, des auteurs anglais ont effectué une revue de la littérature pour déterminer quel facteur influençait le plus le choix du partenaire (10). Ils ont rassemblé trois groupes de travail : les études concernant la préférence à l'odeur, les études concernant l'attraction visuelle pour le visage du partenaire, les études sur la diversité HLA au sein des couples. Ce travail confirme que la préférence à l'odeur attire naturellement vers un partenaire dont le phénotype HLA est éloigné, alors qu'au contraire le choix à l'aspect du visage attire vers un partenaire dont le phénotype HLA est proche... Les études sur la diversité HLA au sein des couples sont là pour confirmer que l'odeur reste l'élément principal du choix ! L'odeur corporelle est l'élément déterminant le choix de la femme !

### COMMENT L'ODEUR CORPORELLE PEUT-ELLE REFLÉTER LE PHÉNOTYPE HLA ?

Le sébum n'a pas spontanément d'odeur. L'odeur corporelle reflète

en réalité la dégradation de lipides ou résidus protéiques contenus dans les sécrétions cutanées par des enzymes d'origine bactérienne ou fongique, produisant des métabolites aromatiques (11). D'autres éléments interviennent de façon secondaire : des facteurs environnementaux, l'hygiène corporelle, l'utilisation de cosmétiques, ou plus exceptionnellement des sécrétions anormales témoignant d'état pathologique, comme au cours de la phénylcétonurie.

### ■ RÔLE DU MICROBIOTE CUTANÉ

Ainsi, le microbiote cutané est en grande partie responsable de l'odeur corporelle, et l'on a pu même montrer le lien entre certaines odeurs corporelles et telle ou telle famille bactérienne, voire telle ou telle fonction enzymatique (11,12). Les métabolites générés agissent comme des phéromones, substances qui transmettent une information entre des individus par l'odeur qu'elles dégagent (13,14). De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du microbiote cutané (15). Sa constitution résulte d'un équilibre qui s'installe entre la colonisation d'une muqueuse ou de

la peau par des microorganismes (bactéries, champignons, levures, virus) et le système immunitaire. Le microbiote influence la réponse immunitaire de l'hôte et, en retour, le système immunitaire façonne son microbiote. Compte tenu de la fonction essentielle du système HLA dans la présentation antigénique, il est évident que le phénotype HLA influe sur les populations microbiennes qui composent notre microbiote. Cela a été montré pour le microbiote intestinal, certains phénotypes HLA protégeant du diabète par leur influence sur le microbiote digestif, ou en rhumatologie, par les caractéristiques du microbiote intestinal des rats transgéniques pour HLA-B27 [16].

Ainsi, il est vraisemblable que le phénotype HLA de l'homme sélectionne un microbiote cutané spécifique, lui-même à l'origine d'une odeur corporelle qui reflète finement ce phénotype.

## UNE RETOMBÉE INATTENDUE : LA PHEROMONE PARTY

De telles découvertes scientifiques ne pouvaient manquer d'être exploitées à des fins commerciales... Si l'odeur corporelle joue dans l'attraction sexuelle, pourquoi ne pas organiser des rencontres entre célibataires en se fondant uniquement sur leur compatibilité olfactive ? C'est à cette conclusion qu'est parvenue une artiste américaine, Judith Prays : « *La première fois que je suis sortie avec quelqu'un pour des raisons purement physiques, c'était incroyable, j'étais totalement pénétrée de son odeur, même quand elle devenait objectivement repoussante. Je me suis donc demandé : et si les gens pouvaient se choisir par leur odeur ?* »



**FIGURE 2 - Pheromone party.**

Le concept de la *Pheromone party* était né. Il y a quelques années, Judith Prays organisait sa première soirée à New York, puis à Los Angeles. Le mode d'opération est simple : dormir revêtu d'un t-shirt de coton blanc, propre, pendant trois nuits pour capturer l'empreinte des phéromones. Puis, glissez-le dans un sac de congélation et rendez-vous à la partie avec votre sac. Il sera marqué d'une étiquette (bleue pour les garçons, rose pour les filles) et placé sur une table parmi d'autres.

Les invités peuvent alors sentir à loisir les différents sacs tout au long de la soirée et choisir leur partenaire (Fig. 2) ! Un site est dédié à cette nouvelle pratique : [www.pheromoneparties.com](http://www.pheromoneparties.com).

## QUEL LIEN AVEC L'ACTIVITÉ DE LA PR PENDANT LA GROSSESSE ?

Une amélioration clinique de la polyarthrite rhumatoïde est observée chez environ deux tiers des patientes durant la grossesse, avec

des pourcentages de rémission aux environs de 35 % [17]. Différentes études ont cherché à identifier les facteurs déterminant cette amélioration. Il apparaît que la discordance entre le phénotype HLA du fœtus et de la mère est un élément majeur de cette amélioration [18-20].

Plus le phénotype HLA issu du père est éloigné de celui de la mère, plus il faudra que le système immunitaire de la mère renforce ses mécanismes d'immunotolérance pour maintenir la grossesse, et plus l'immunotolérance est forte, plus l'activité de la maladie est réduite.

Donc, si une femme atteinte de polyarthrite rhumatoïde a bien choisi son conjoint grâce à son odeur corporelle, elle a toutes les chances d'obtenir une amélioration clinique au cours de sa grossesse : CQFD ! ■

✖ L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## MOTS-CLÉS

Polyarthrite rhumatoïde, HLA, Phéromones, Grossesse





### Bibliographie

1. Drury JP. Immunity and mate choice: a new outlook. *Animal Behaviour* 2010 ; 79 : 539-45.
2. Ober C, Weitkamp LR, Cox N et al. HLA and Mate Choice. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 497-504.
3. Lie HC, Simmons LW, Rhodes G. Genetic dissimilarity, genetic diversity, and mate preferences in humans. *Evolution and Human Behavior* 2010 ; 31 : 48-58.
4. Chaix R, Cao C, Donnelly P. Is mate choice in humans MHC-dependent ? *PLoS Genet* 2008 ; 4 : e1000184.
5. Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. MHC-Dependent Mate Preferences in Humans. *Proc Biol Sci* 1995 ; 260 : 245-9.
6. Wedekind C, Furi S. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? *Proc Biol Sci* 1997 ; 264 : 1471-9.
7. Gilderleeve KA, Haselton MG, Larson CM, Pillsworth EG. Body odor attractiveness as a cue of impending ovulation in women: Evidence from a study using hormone-confirmed ovulation. *Hormones and Behavior* 2012 ; 61 : 157-66.
8. Santos PSC, Schinemann JA, Gabardo J, Bicalho MDG. New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. *Hormones and Behavior* 2011 ; 47 : 384-8.
9. Probst F, Fischbacher U, Lobmaier JS et al. Men's preferences for women's body odours are not associated with human leucocyte antigen. *Proc Biol Sci* 2017 ; 284. doi: 10.1098/rspb.2017.1830.
10. Havlicek J, Roberts SC. MHC-correlated mate choice in humans: a review. *Psychoneuroendocrinology* 2009 ; 34 : 497-512.
11. James AG, Austin CJ, Cox DS et al. Microbiological and biochemical origins of human axillary odour. *FEMS Microbiol Ecol* 2012 ; 83 : 527-40.
12. Troccaz M, Gaia N, Beccucci S et al. Mapping axillary microbiota responsible for body odours using a culture-independent approach. *Microbiome* 2015 ; 3 : 3.
13. Kippenberger S, Havlicek J, Bernd A et al. "Nosing Around" the human skin: what information is concealed in skin odour? *Exp Dermatol* 2012 ; 21 : 655-9.
14. Mutic S, Moellers EM, Wiesmann M, Freiherr J. Chemosensory Communication of Gender Information: Masculinity Bias in Body Odor Perception and Femininity Bias Introduced by Chemosignals During Social Perception. *Front Psychol* 2015 ; 6 : 1980.
15. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nature Rev Microbiol* 2018 ; 16 : 143-55.
16. Asquith M, Rosenbaum JT. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Current Opin Rheumatol* 2016 ; 28 : 405-12.
17. Ince-Askani H, Dolhain RJE. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015 ; 29 : 580-96.
18. Østensen M, Villiger PM. Immunology of pregnancy-pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl Immunol* 2002 ; 9 : 155-60.
19. Zour SH, Boumiza R, Sakly N et al. The impact of pregnancy on rheumatoid arthritis outcome: the role of maternofetal HLA class II disparity. *Joint Bone Spine* 2010 ; 77 : 36-40.
20. Østensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmunity Rev* 2012 ; 11 : A437-46.